

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-157253

(43) 公開日 平成9年(1997)6月17日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/42			C 0 7 D 209/42	
A 6 1 K 31/34	ABS		A 6 1 K 31/34	ABS
	31/35	ABN		31/35
	31/38	ACD		31/38
		ACV		ACV

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全41頁) 最終頁に続く

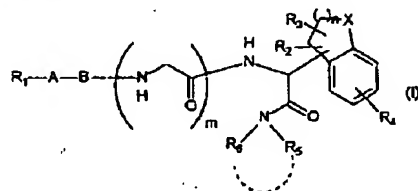
(21) 出願番号	特願平7-323172	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	平成7年(1995)12月12日	(72) 発明者	近藤 祐 茨城県つくば市二の宮1-19-12 マノワ ール二の宮404号
		(72) 発明者	板鼻 弘恒 茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ ー筑波212号
		(72) 発明者	戸部 貴彦 茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ ー筑波313号
		(74) 代理人	弁理士 長井 省三 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規アミノ酸誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 優れたNPY受容体親和性を有する新規アミノ酸誘導体の提供。

【解決手段】 一般式(I)で示される新規アミノ酸誘導体又はその塩。



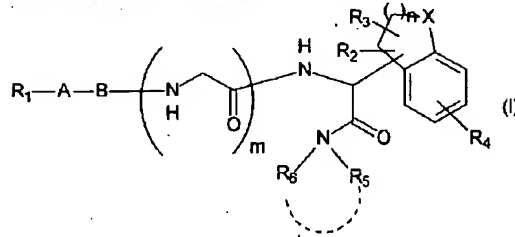
〔式中、 $R_1-A-B$ はtert-ブトキシカルボニル基、2-ナフチルスルホニル基等を； $X$ は $CH_2$ 、 $NH$ 、 $S$ 又は $O$ を； $R_2$ 、 $R_3$ は水素原子又は低級アルキル基を； $R_4$ は、水素原子、シアノ基、ニトロ基等を； $R_5$ 、 $R_6$ は水素原子、低級アルキル基等を、もしくは両者一体となって含窒素複素環を；それぞれ意味し、 $n$ は0又は1～4の整数； $m$ は0又は1である〕

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)で示される新規アミノ酸誘導\*

\* 導体又はその塩。

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

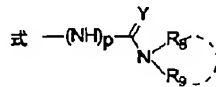
A: アリール環, ベンゼン環と縮合していても良い5若しくは6員含窒素ヘテロ環, 又は低級アルキレン基

B: 式-SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -OC(=O)-又は-CHR<sub>7</sub>C(=O)-R<sub>7</sub>: 水素原子, 低級アルキル基, 又はアリール基

X: 低級アルキル基を置換基として有していても良いメチレン基若しくは窒素原子, 硫黄原子, 又は酸素原子

R<sub>1</sub>: 水素原子, アミノ基, 又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>: 同一又は異なって水素原子, 又は低級アルキル基R<sub>4</sub>: 水素原子, シアノ基, ニトロ基, カルバモイル基, チオカルバモイル基, アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 又は

【化2】



で示される基

Y: NH, 硫黄原子, 又は酸素原子

R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>: 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基, シクロアルキル基, 又はR<sub>8</sub>とR<sub>9</sub>とは一体となって酸素原子を有していてもよい含窒素ヘテロ環

p: 0又は1

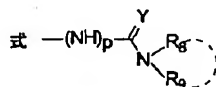
R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>: 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基, 置換基を有していてもよいアルキル基若しくはアリール基, 又はR<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>とは一体となって酸素原子を有していてもよく, ベンゼン環と縮合してもよい含窒素ヘテロ環

n: 0又は1乃至4の整数

m: 0又は1)

【請求項2】 R<sub>4</sub>が

【化3】



(式中の記号は以下の意味を示す。

Y: NH, 硫黄原子, 又は酸素原子

R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>: 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基※ル基, シクロアルキル基, 又はR<sub>8</sub>とR<sub>9</sub>とは一体となって酸素原子を有していてもよい含窒素ヘテロ環  
p: 0又は1)

で示される基である請求項1に記載の新規アミノ酸誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は, ニューロペプチドY(以下, NPYという)受容体に親和性を有する新規アミノ酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】NPYは腫瘍ペプチド類に属するアミノ酸36残基からなるペプチドで, ヒト及び動物の中脳および末梢組織に広く分布する。中枢神経系においてNPYは, 摂食促進作用, 抗痙攣作用, 学習促進作用, 抗不安作用, 抗ストレス作用等を有している。

【0003】また, うつ病, アルツハイマー病およびパーキンソン氏病において脳脊髄中のNPY量が低下することが, さらに頭部外傷に伴い脳内のNPY量が増加することが知られている。一方, 末梢組織において, NPYは血管収縮性ペプチドともいわれ, 血管等平滑筋の収縮調節, 心臓収縮性の調節, レニン等の血圧調節ホルモンの分泌調節等を司っている。

【0004】NPY受容体親和性物質(NPY受容体アゴニストおよびアンタゴニスト)は, 上記NPYの生理作用に関連する種々の疾患, すなわち過食症および拒食症, 不安神経症, 老人性痴呆症, アルツハイマー病, パーキンソン氏病, うつ病, 高血圧症および低血圧症等に代表される疾患の治療薬として有用であると考えられる。

【0005】NPY受容体アンタゴニストとしては, ベネクストラミン, イノシトールリン酸PP56, 及びグアニジノアルキルイミダゾール由来の抗ヒスタミン剤He90481が報告されているが, いずれもNPY阻害作用は弱く, 特異性のあるアンタゴニストとは言えない[Drugs of the Future, 第17巻1号 39-45頁(1992年)参照]。また, フランス公開特許公報第2701480号に記載されたアミジノフェニルアラニンの構造を有する化合物, 及びドイツ公開特許公報第4326465に記載されたアミノ酸

誘導体は、NPY受容体親和性を有するとされている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は優れたNPY受容体親和性を有する新規な化合物を提供することである。

【0007】

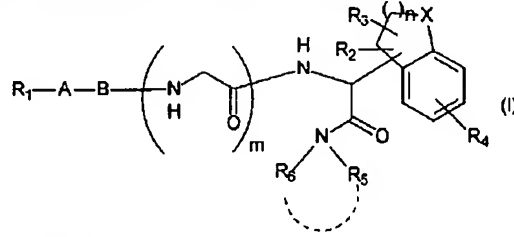
【課題を解決するための手段】本発明者等は、NPY受\*

\*容体に高い親和性を示す化合物につき、鋭意検討した結果、従来の化合物とは化学構造を異にする化合物、すなわち新規アミノ酸誘導体を見出し本発明を完成した。

【0008】すなわち本発明は、一般式(I)で示される新規アミノ酸誘導体又はその塩に関する。

【0009】

【化4】



【0010】(式中の記号は以下の意味を示す。

【0011】A: アリール環、ベンゼン環と縮合していても良い5若しくは6員含窒素ヘテロ環、又は低級アルキレン基

B: 式-SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -OC(=O)- 又は-CHR<sub>7</sub>C(=O)-

R<sub>7</sub>: 水素原子、低級アルキル基、又はアリール基

X: 低級アルキル基を置換基として有していても良いメチレン基、窒素原子、硫黄原子、又は酸素原子

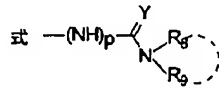
R<sub>1</sub>: 水素原子、アミノ基、又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>: 同一又は異なって水素原子、又は低級アルキル基

R<sub>4</sub>: 水素原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、又は

【0012】

【化5】



【0013】で示される基

Y: NH, 硫黄原子、又は酸素原子

R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>: 同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、又はR<sub>8</sub>とR<sub>9</sub>とは一体となつて酸素原子を有していてもよい含窒素ヘテロ環

p: 0又は1

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>: 同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換基を有していてもよいアルキル基若しくはアリール基、又はR<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>とは一体となつて酸素原子を有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい含窒素ヘテロ環

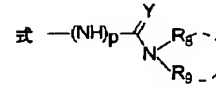
n: 0又は1乃至4の整数

m: 0又は1

好ましくは、R<sub>4</sub>が

※【0014】

【化6】



【0015】(式中の記号は以下の意味を示す。

【0016】Y: NH, 硫黄原子、又は酸素原子

R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>: 同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、又はR<sub>8</sub>とR<sub>9</sub>とは一体となつて酸素原子を有していてもよい含窒素ヘテロ環

p: 0又は1

で示される基である。

【0017】

【発明の実施の形態】以下、上記一般式(I)について

詳述する。

【0018】本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従つて「低級アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個の直鎖または分枝状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられ、「低級アルキレン基」とは炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状のアルキレン基であり、具体的にはメチレン基、エチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、エチルエチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。

【0019】「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

【0020】Aの「アリール環」とは、具体的には、炭素アリール環を意味し、例えばフェニル、トリル、キシリル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられ、好ましくはナフチルである。

【0021】Aの「ベンゼン環と縮合していても良い若しくは6員含窒素ヘテロ環」としては、ピロール、ピリジン、インドール、ベンズイミダゾール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等が挙げられ、好ましくはインドールである。

【0022】R<sub>8</sub>又はR<sub>9</sub>の「シクロアルキル基」とは環原子3乃至8個の単環系炭化水素環基であり具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基である。

【0023】「R<sub>8</sub>とR<sub>9</sub>とは一体となって酸素原子を有していてもよい含窒素ヘテロ環」とは、3乃至6員の飽和含窒素ヘテロ環を意味し、具体的にはアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、ピペリジン、モルホリン等が挙げられ、好ましくはピペリジン、モルホリンである。

【0024】R<sub>5</sub>又はR<sub>6</sub>の「アラルキル基」とはアリール基を置換基として有している低級アルキル基であり具体的には、ベンジル基、フェネチル基、メチルベンジル基、メチルフェネチル基、ジメチルベンジル基、ジメチルフェネチル基、ベンズヒドリル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、アントリルメチル基、アントリルエチル基、トリチル基、フェナントリルメチル基、フェナントリルエチル基等が挙げられ、好ましくはベンジル基である。

【0025】R<sub>5</sub>又はR<sub>6</sub>の「置換基を有していてもよいアラルキル基若しくはアリール基」の「置換基」としては、水素原子、水酸基、低級アルコキシ基等が挙げられ、好ましくは水酸基である。

【0026】「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

【0027】「R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>とは一体となって酸素原子を有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい含窒素ヘテロ環」とは、前述の3乃至6員の飽和含窒素ヘテロ環及び、該ヘテロ環がベンゼン環と縮合した基を意味し、具体的にはアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、ピペリジン、モルホリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾモルホリン等が挙げられ、好ましくはモルホリン、テトラヒドロイソキノリンである。

【0028】本発明化合物(I)の具体例としては、後

述の実施例化合物の他に以下のものが挙げられる。

【0029】(2RS, 4' RS)-2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-ヒドロキフェニル)-N<sup>+</sup>-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシンアミド, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-1'-メチル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロキノリン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロキノリン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(N-ニコチノイルグリシル)グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(4-ジメチルアミノベンゾイル)グリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニルグリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(1H-インドール-2-イル)カルボニルグリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフトイル)グリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-キノリルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-6'-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(8-キノリルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(1-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(3', 4'-ジヒドロ-6'-グアニジノ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン, (2RS, 4' RS)-1-[2-(3', 4'-ジヒドロ-7'-グアニジノ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン,

10

20

30

40

50

7

(2RS, 4' RS) - 4 - [2 - (6' - アミノ-3', 4' - ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4' - イル) - N - [N - (2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]モルホリン, (2RS, 4' RS) - 2 - [2 - (6' - アミノ-3', 4' - ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4' - イル) - N - [N - (2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル] - 1, 2, 3, 4, - テトラヒドロイソキノリン, (2RS, 1' RS) - 2 - (7' - アミノ-1', 2', 3', 4' - テトラヒドロ-1' - ナフチル) - N - (4-ヒドロキシベンジル) - N<sup>α</sup> - [N - (2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシンアミド, (2RS, 1' RS) - 2 - (6' - アミノ-1' - インダニル) - N - (4-ヒドロキシベンジル) - N<sup>α</sup> - [N - (2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシンアミド, (2RS, 1' RS) - 2 - (2' - アミノ-5', 6', 7', 8', - テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9' - イル) - N - (4-ヒドロキシベンジル) - N<sup>α</sup> - [N - (2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシンアミド, (2RS, 1' RS) - 2 - (7' - アミノ-1', 2', 3', 4'

8

- テトラヒドロ-1' - ナフチル) - N - (4-ヒドロキシベンジル) - N<sup>α</sup> - (N-ダンシルグリシル)グリシンアミド。

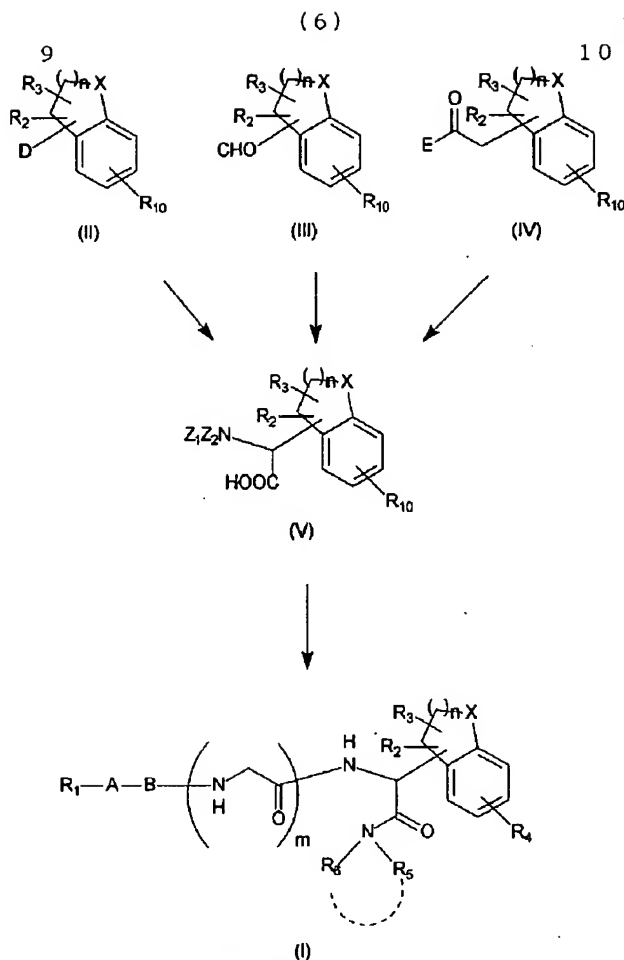
【0030】本発明化合物(I)は、不斉炭素を有しており、これに基づく光学活性体又はジアステレオマーが存在し、これら光学活性体又はジアステレオマーの混合物や単離されたものも包含する。

【0031】本発明化合物(I)は酸と塩を形成することができる。具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、酒石酸、炭酸、ヒクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明化合物(I)は、水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができ、本発明にはこれらの化合物も含まれる。

【0032】(製造法)本発明化合物(I)は、以下の代表的な方法により製造されるが、これらの製造法に限定されるものではない。

【0033】

【化7】



【0034】(式中、Dはハロゲン原子、水酸基等の脱離基を、Eは水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、又は低級アルキルアリールアミノ基を、 $Z_1$ 、 $Z_2$ は同一又は異なって水素原子又はアミノ基の保護基を表す。 $R_{10}$ は $R_4$ またはハロゲン原子を表す。 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、A、B、X、nは前記の意味を有する。)

ここで、「ハロゲン原子」としては、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子が、「アミノ基の保護基」としてtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメチレン基等が挙げられる。

【0035】本発明化合物(I)は、化合物(II)、(III)又は(IV)より得られるグリシン誘導体(V)にアミン及びN-(アリールスルホニル)グリシン、N-(アシル)グリシン、アリールスルホニルハライド、又はアシルハライド等の酸又は酸ハライドを常法のアミド化反応で導入することにより製造される。以下、詳細に説明する。化合物(V)は、J. D. Mi \* 50

\* Ikowski et al., J. Med. Chem., 13, 741-742 (1970), E. Reimann et al., Arch. Pharm., 310, 102-109 (1977)などにその製造法が示されている。それ以外にも公知のアミノ酸製造法によっても製造できる。例えば化合物(II)と、その反応対応量のアセトアミドマロン酸ジエチル、グリシン誘導体(例えばイミド酸エステル)あるいはニトロ酢酸エステル等のグリシン等価体を塩基(アルコキシド、水素化ナトリウム、ブチリチウム等)存在下あるいはルイス酸等の酸触媒存在下、または何も加えずに冷却〜加温下反応させた後、脱炭酸、加水分解、還元等により置換基変換して、あるいは化合物(III)を出発原料としたStrecker法やBucherer法に供して、さらには化合物(IV)のカルボニル基の $\alpha$ 位を前述と同様の塩基あるいは酸(例えば塩酸等)を用いてまたはハロゲン化することにより活性化してアミノ基を直接導入するか、あるいはアジド基またはヒドロキシイミノ基等のアミノ基に変換可能な置換基を導入後、還元等の処理によりアミノ基に変換して得られる。

【0036】化合物(II)～(V)のR<sub>10</sub>が水素原子の場合は、通常のアミノ化条件を行うことにより任意の段階でアミノ化合物を得ることができる。さらにアミノ基を公知の方法(還元、Sandmeyer法等)によりアミノ基、シアノ基等の任意の置換基に誘導することができる。

【0037】また化合物(II)～(V)のR<sub>10</sub>がハロゲン原子の場合、公知の方法(例えばハロゲン化合物とCuCNとの反応等)により任意の段階でシアノ基等を導入することもできる。

【0038】化合物(I)は公知の方法(例えばM. Bodanszky, Peptide Chemistry, 55-73 (1988), 泉屋信夫ら, ペプチド合成の基礎と実験, 89-142 (1985)などが参照される)により、化合物(V)あるいはそのN-保護体、又はそれらの任意の塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など)と反応対量のアミンを適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等)を用いて反応させ、上記保護基を例えば酸(臭化水素酸、塩酸等)処理により除去し、さらに得られたグリシン誘導体のN-無保護体とN-(アリールスルホニル)グリシン、N-(アシル)グリシン、アリールスルホニルハライド、又はアシルハライド等の酸又は酸ハライドを反応させることにより、あるいは適当なN-保護基(例えばtert-ブトキシカルボニル基)で保護されたグリシンを用いて反応後上記と同様な方法により保護基を除去し、アリールスルホニルハライド又はアシルハライド等の酸ハライドを塩基(トリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等)存在下反応させることにより製造できる。また化合物(V)をエステル化あるいは固体担体(メルフィード樹脂等)に導入後N-(アリールスルホニル)グリシン、N-(アシル)グリシン、アリールスルホニルハライド、又はアシルハライド等の酸又は酸ハライドと反応後、得られた化合物をカルボン酸へ変換後アミンと反応させることによっても製造することができる。

【0039】化合物(I)のR<sub>10</sub>がシアノ基である場合は公知の方法(例えばG. D. Nelson, The Chemistry of amidines and imidates, Patai and Rappaport, Ed., Wiley and Sons, Vol. 1, 238-348 (1975), Vol. 2, 339-366 (1991); R. S. Garigipati, Tetrahedron Lett., 31, 1969-1972 (1990)などが参照される)によりシアノ基をアミノ基に変換させることができる。

【0040】化合物(I)のR<sub>10</sub>がアミノ基である場合はアミノイミノメチルクロリド、S-メチルイソチオウレア、1-アミノ-3, 5-ジメチルピラゾール、

ニトログアニジン等の塩(例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等)を、そのままあるいは、水酸化ナトリウムやトリエチルアミン等の塩基の存在下、無溶媒あるいは、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることでグアニジノ基に変換させることができる。

【0041】化合物(I)の光学異性体は化合物(I)あるいは中間体における分別再結晶法、酵素法またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーあるいは高速液体クロマトグラフィーなどによる光学分割法と化合物(I)あるいはその光学活性体と光学活性なグリシン等価体(例えばSchöllkopf法, Williams法あるいはOppolzer法など)との反応、光学活性中心を有する化合物(IV)を用いる方法(例えばEvans法など)、不斉Strecker法などの不斉合成法によりあるいはそれらの組み合わせにより製造できる(例えば, R. O. Duthaler, Tetrahedron, 50, 1539-1650 (1994)が参照される)。

【0042】このようにして製造された本発明化合物(I)は、遊離化合物、その塩、水和物、各種溶媒和物などとして単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

【0043】

【実施例】以下に実施例により本発明を詳述するが、本発明は、該実施例に限定されるものではない。なお、原料化合物が新規なものについては参考例として挙げる。

【0044】参考例1

アセトアミドマロン酸ジエチル65.2g(0.3mol)およびtert-ブタノール350mlの混液にtert-ブトキシカルウム34.8g(0.31mol)を加え1時間攪拌した後にヨウ化ナトリウム11g(75mmol), 1'-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン51.7g(0.31mol)およびtert-ブタノール100mlの混液を加え50℃で一晩攪拌した。反応液に水400mlを加え酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物にヘキサンを加え結晶をろ取し、結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、25~33%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して2-アセチルアミノ-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチル59.9g(56%)を得た。

【0045】<sup>1</sup>H-NMR(δppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.14(3H, t), 1.24(3H, t), 1.4-2.3(4H, m), 1.96(3H, s), 2.64(2H, br-t), 3.8-4.4(5H, m), 7.0-7.4(4H, m)

参考例2

13

2-アセチルアミノ-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチル 56.1g (0.161mol), 無水酢酸300mlおよび酢酸20mlの混液に氷冷撹拌下20℃以下で濃硝酸28ml (2.5当量)を加え20℃以下で1.5時間撹拌した。反応液を氷水1.8lに加え析出した結晶をろ過し、結晶を冷エーテル-ヘキサン(4:1)で洗浄して2-アセチルアミノ-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチルを33.8g (53%)得た。また、母液の溶媒を減圧留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、33%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して2-アセチルアミノ-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチルを7.55g (12%), 2-アセチルアミノ-2-(5'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチルを9.1g (14%)得た。

【0046】7'-ニトロ体: Rf=0.36 (50%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>): 1.02 (3H, t), 1.13 (3H, t), 1.55 (1H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 1.81 (3H, s), 2.76 (2H, t), 3.95 (2H, m), 4.06 (1H, t), 4.13 (2H, q), 7.32 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 8.34 (1H, d), 8.43 (1H, s)

5'-ニトロ体: Rf=0.49 (50%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>): 1.02 (3H, t), 1.10 (3H, t), 1.5 (1H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 1.81 (3H, s), 2.73 (2H, t), 3.95 (2H, m), 4.05 (1H, t), 4.10 (2H, q), 7.31 (1H, t), 7.70 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.43 (1H, s)

#### 参考例3

2-アセチルアミノ-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチル41g (105mmol), 酢酸100mlおよびエタノール300mlの混液に10%パラジウム-炭素粉末を加え、水素ガス雰囲気下6時間激しく撹拌した。反応液の触媒を除き溶媒を減圧留去し、残渣をエーテル-ヘキサンにて結晶化し、2-アセチルアミノ-2-(7'-アミノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチル34.6g (91%)を得た。

【0047】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

14

3): 1.17 (3H, t), 1.24 (3H, t), 1.4-3.2 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.53 (2H, br-t), 3.8-4.4 (5H, m), 6.50 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 6.84 (1H, br-d)

#### 参考例4

2-アセチルアミノ-2-(7'-アミノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチル34.1g (94mmol)および水150mlの混液に濃硫酸10ml (2当量)を加え溶解し、メタノール-氷浴冷却下、亜硝酸ナトリウム7.1g (103mmol)を水100mlに溶解した水溶液を5℃を越えないように滴下し1.5時間撹拌した。反応液にトルエン100mlを加え、氷冷撹拌下炭酸水素ナトリウムにて中和した後に、以下の操作を行った溶液Aに一気に加えた。

【0048】溶液Aとは塩化第一銅21g (235mmol)および水100mlの混液に、メタノール-氷浴冷却下、シアン化カリウム40g (611mmol)および水100mlの混液を5℃以下で加え1.5時間撹拌した後に、酢酸エチル100mlを加えた溶液である。

【0049】続いて30分間で室温まで昇温後60℃にて1.5時間撹拌した。反応液に水100mlを加え酢酸エチルにて2回抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、50%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して原点付近を除き、エーテル-ヘキサンで再結晶して2-アセチルアミノ-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチルを17.2g (49%)得た。さらに、母液を処理して5.2g (15%)を得た。

【0050】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (3H, t), 1.31 (3H, t), 1.5-2.2 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.71 (2H, br-t), 3.7-4.4 (5H, m), 7.12 (1H, br-d), 7.40 (1H, dd), 7.85 (1H, br-s)

#### 参考例5

2-アセチルアミノ-2-(5'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチルを参考例3および参考例4と同様に処理して2-アセチルアミノ-2-(5'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マロン酸ジエチルを得た (収率78%)。

【0051】<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.07 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.7-2.0 (4H,



## 15

m), 1.91 (3H, s), 2.8-2.9 (2H, m), 3.9 (1H, m), 4.1 (1H, m), 4.2-4.3 (3H, m), 6.62 (1H, s), 7.18 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.88 (1H, d)

## 参考例6

1-クロロインダンを参考例1と同様に処理して2-アセチルアミノ-2-(1'-インダニル)マロン酸ジエチルを得た(収率50%)。

【0052】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 (3H, t), 1.26 (3H, t), 1.97 (3H, s), 2.2-2.9 (4H, m), 4.1-4.5 (5H, m), 6.4 (1H, br), 7.0-7.4 (4H, m)

## 参考例7

2-アセチルアミノ-2-(1'-インダニル)マロン酸ジエチルを参考例2, 参考例3および参考例4と同様に処理して2-アセチルアミノ-2-(6'-シアノ-1'-インダニル)マロン酸ジエチルを得た(収率40%, 3行程)。

【0053】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.20 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.99 (3H, s), 2.1-2.5 (2H, m), 2.8 (2H, m), 4.1-4.3 (4H, m), 4.41 (1H, dd), 6.53 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.61 (1H, s)

## 参考例8

5-クロロ-5, 6, 7, 8, -テトラヒドロ-9H-ベンゾシクロヘプテンを参考例1と同様に処理して2-アセチルアミノ-2-(5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-5'-イル)マロン酸ジエチルを得た(収率19%)。

【0054】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.0-2.1 (5H, m), 1.06 (3H, t), 1.27 (3H, t), 2.01 (3H, s), 2.3-3.0 (3H, m), 4.0-4.5 (5H, m), 6.64 (1H, br), 7.1 (4H, m)

## 参考例9

2-アセチルアミノ-2-(5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-5'-イル)マロン酸ジエチルを参考例2および参考例3と同様に処理して2-アセチルアミノ-2-(2'-アミノ-5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)マロン酸ジエチルを得た(収率47%, 2行程)。

【0055】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.93 (3H, t), 1.1-1.3 (2H, m), 1.15 (3H, t), 1.5

## 16

(1H, br), 1.7 (2H, br), 1.95 (3H, s), 2.25 (1H, m), 2.6 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.98 (2H, q), 4.1 (2H, m), 4.59 (2H, s), 6.27 (1H, dd), 6.46 (1H, d), 6.73 (1H, d), 8.04 (1H, s)

## 参考例10

2-アセチルアミノ-2-(2'-アミノ-5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)マロン酸ジエチルを参考例4と同様に処理して2-アセチルアミノ-2-(2'-シアノ-5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)マロン酸ジエチルを得た(収率72%)。

【0056】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 0.9-2.1 (5H, m), 1.05 (3H, t), 1.28 (3H, t), 2.03 (3H, s), 2.3-2.7 (1H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 4.13 (2H, q), 4.29 (2H, q), 4.2-4.5 (1H, m), 6.8 (1H, br), 7.0-7.3 (1H, m), 7.3-7.6 (2H, m)

## 参考例11

4-クロロ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピランを参考例1と同様に処理して2-アセチルアミノ-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾピラン-4'-イル)マロン酸ジエチルを得た(収率79%)。

【0057】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.10 (3H, t), 1.27 (3H, t), 2.00 (3H, s), 2.0-2.1 (1H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.1-4.3 (6H, m), 6.70 (1H, s), 6.82 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.77 (1H, d)

## 参考例12

N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステル 7.7g (28.8mmol), テトラヒドロフラン48mlおよびヘキサメチルリン酸トリアミド12mlの混液に、ドライアイス-アセトン浴冷却下-68℃以下で1.6Mブチリチウム-ヘキサン溶液18ml (28.8mmol)を滴下し15分間攪拌した後に、4-クロロ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾチオピラン2.98g (16mmol)およびテトラヒドロフラン4mlの混液を-68℃以下で滴下し、-20~-10℃で1.5時間、4℃で一晩攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水200mlに加え、酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄

## 17

し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、10~15%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して(2RS, 4' RS)および(2RS, 4' SR)-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2'H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを3.22g(47%)および2.14g(31%)得た。

【0058】(2RS, 4' RS)体: Rf=0.57 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.30(3H, t), 1.95(1H, br), 2.3(1H, br), 2.80(1H, dt), 2.91(1H, dt), 3.72(1H, dt), 4.25(2H, m), 4.31(1H, d), 6.49(2H, br), 7.07(1H, d), 7.2-7.4(7H, m), 7.43(1H, S), 7.56(1H, S), 7.57(1H, d)

(2RS, 4' SR)体: Rf=0.67 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.24(3H, t), 0.7-1.6(1H, m), 1.7-2.3(1H, m), 2.4-3.1(2H, m), 3.4-3.8(1H, m), 3.9-4.4(2H, m), 4.25(2H, m), 4.41(1H, d), 6.7-6.9(2H, m), 6.9-7.8(11H, m)

## 参考例13

1-クロロ-7-シアノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを参考例12と同様に処理して2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを得た(収率35%)。

【0059】<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.27(3H, t), 1.45(1H, br), 1.6(1H, br), 1.85(2H, br), 2.5(1H, br), 3.65(1H, br), 4.2(3H, m), 6.5(2H, br), 7.08(1H, d), 7.2-7.4(8H, m), 7.41(1H, S), 7.60(1H, d)

## 参考例14

1-クロロ-6-シアノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを参考例12と同様に処理して2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを得た(収率88%)。

【0060】<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.3(3H, m), 1.5(1

## 18

H, br), 1.65(1H, br), 1.85(2H, br), 2.5(1H, br), 2.65(1H, br), 3.65(1H, br), 4.2(3H, m), 6.45(2H, br), 7.2-7.4(9H, m), 7.58(2H, d)

## 参考例15

1-クロロ-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを参考例12と同様に処理して(2RS, 1' RS)および(2RS, 1' SR)-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを得た(収率36%および23%)。

【0061】(2RS, 1' RS)体: Rf=0.64 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.28(3H, t), 1.5(1H, br), 1.65(1H, br), 1.85(2H, br), 2.55(1H, br), 2.7(1H, br), 3.75(1H, br), 4.22(2H, q), 4.26(1H, d), 6.55(2H, br), 7.13(1H, d), 7.2-7.4(6H, m), 7.59(1H, s), 7.60(1H, d), 7.91(1H, dd), 8.14(1H, d)

(2RS, 1' SR)体: Rf=0.70 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.28(3H, t), 1.7(1H, br), 2.0(1H, br), 2.1(1H, br), 2.45(1H, br), 2.7-2.9(2H, m), 3.67(1H, dd), 4.25(2H, m), 4.55(1H, d), 6.85(2H, d), 7.17(1H, d), 7.26(2H, t), 7.3-7.5(6H, m), 7.74(1H, s), 7.88(1H, dd)

## 参考例16

4-クロロ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾチオピランおよび1-[N-(ジフェニルメチレン)グリシル]ピペリジンを参考例12と同様に処理して1-[2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2'H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシル]ピペリジンを得た(収率88%)。

【0062】IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 500, 698, 782, 1012, 1070, 1136, 1250, 1446, 1476, 1598, 1638, 2228, 2864, 2848

## 参考例17

4-クロロ-6-シアノ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾチオピランおよび1-[N-

## 19

(ジフェニルメチレン)グリシル]ピペリジンを参考例12と同様に処理して(2RS, 4' RS)および(2RS, 4' SR)-1-[2-(6'-シアノ-2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシル]ピペリジンを得た(収率18%および43%)。

【0063】(2RS, 4' RS)体: Rf=0.37 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.0-1.6 (11H, m), 2.21 (2H, t), 2.5-2.7 (4H, m), 3.3 (1H, br), 3.65 (1H, br), 5.31 (1H, s), 6.55 (3H, m), 7.0-7.5 (7H, m), 7.69 (2H, d), 8.698 (1H, s)

(2RS, 4' SR)体: Rf=0.32 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.15 (2H, br), 1.37 (3H, s), 1.4-1.6 (4H, m), 1.51 (3H, s), 2.10 (1H, dd), 2.78 (1H, dd), 3.0 (1H, br), 3.2 (1H, br), 3.4-3.6 (3H, m), 4.86 (1H, d), 7.09 (2H, dd), 7.10 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.25 (3H, m), 7.34 (1H, m), 7.5 (5H, m)

## 参考例18

(2RS, 4' RS)-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステル3g (6.8mmol), およびエタノール21mlの混液に濃塩酸7mlを加え室温で2時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去後、残留物を75%ジオキサン水28mlに溶解し、氷冷下に炭酸水素ナトリウム2.86g (34mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート1.63g (7.5mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応液に水50mlを加え減圧下濃縮後、酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、15~25%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して(2RS, 4' RS)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンエチルエステルを2.12g (83%)得た。

【0064】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.24 (3H, t), 1.37 (9H, s), 2.05 (1H, t), 2.29 (1H, d

## 20

d), 2.96 (1H, dt), 3.30 (2H, dt), 4.21 (2H, m), 4.57 (1H, t), 5.10 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.35 (1H, s)

## 参考例19

(2RS, 4' SR)-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを参考例18と同様に処理して(2RS, 4' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンエチルエステルを得た(収率71%)。

【0065】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.03 (3H, t), 1.44 (9H, s), 1.9 (1H, br), 2.4 (1H, br), 3.00 (1H, dt), 3.13 (1H, d), 3.4 (1H, br), 3.9-4.1 (2H, m), 4.58 (1H, t), 5.14 (1H, br), 7.21 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.34 (1H, dd)

## 参考例20

2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを参考例18と同様に処理してN-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンエチルエステルを得た(収率74%)。

【0066】<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.12 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.75 (2H, br), 2.8 (2H, br), 3.33 (1H, q), 4.1 (2H, m), 4.62 (1H, dd), 5.18 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, s)

## 参考例21

2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを参考例18と同様に処理して(2RS, 1' RS)および(2RS, 1' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンエチルエステルを得た(収率44%および40%)。

【0067】(2RS, 1' RS)体: Rf=0.39 (20%酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.08 (3H, t), 1.42 (9H, s), 1.

## 21

6-2.0 (4H, m), 2.74 (2H, t),  
3.45 (1H, br), 4.1 (2H, m),  
4.68 (1H, dd), 5.17 (1H, d),  
7.3-7.5 (3H, m)  
(2RS, 1' SR) 体: Rf=0.34 (20%酢酸  
エチル-ヘキサシラン)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):  
1.19 (3H, t), 1.36 (9H, s), 1.  
6-1.9 (3H, m), 2.0 (1H, br),  
2.8 (2H, m), 3.35 (1H, br),  
4.0-4.3 (2H, m), 4.85 (1H, b  
r), 5.00 (1H, d), 7.3-7.4 (3  
H, m)

## 参考例22

(2RS, 1' RS)-2-(7'-ニトロ-1',  
2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-  
N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを  
参考例18と同様に処理して(2RS, 1' RS)-N-  
tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニトロ  
-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフ  
チル)グリシンエチルエステルを得た(収率75%)。

【0068】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):  
1.15 (3H, t), 1.38 (9H, s),  
1.75 (2H, m), 1.95 (2H, m),  
2.83 (2H, br), 3.43 (1H, q),  
4.15 (2H, m), 4.67 (1H, d),  
5.15 (1H, d), 7.24 (1H, d),  
7.98 (1H, dd), 8.11 (1H, s)

## 参考例23

(2RS, 1' SR)-2-(7'-ニトロ-1',  
2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-  
N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルを  
参考例18と同様に処理して(2RS, 1' SR)-N-  
tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニトロ  
-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフ  
チル)グリシンエチルエステルを得た(収率91%)。

【0069】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):  
1.17 (3H, t), 1.37 (9H, s),  
1.8 (3H, m), 2.05 (1H, m),  
2.7-3.0 (2H, m), 3.35 (1  
H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.79  
(1H, t), 5.05 (1H, br), 7.23  
(1H, d), 7.97 (1H, dd), 8.10  
(1H, d)

## 参考例24

2-アセチルアミノ-2-(7'-シアノ-1',  
2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マ  
ロン酸ジエチル22.4g (60mmol), 酢酸80  
mlおよび3N塩酸160mlの混液を3.5時間加熱

## 22

還流した。反応液を放冷し、活性炭6gを加え攪拌した  
後に活性炭を除き溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン  
150mlを加えさらに減圧留去した。残留物にジオキ  
サン150mlを加え氷冷した後に、1N水酸化ナトリ  
ウム水溶液150mlおよびジ-tert-ブチルジカ  
ーボネート13g (60mmol)を加え室温で5時間  
攪拌した。反応液を減圧下濃縮し水100mlを加えエ  
ーテルで洗浄後、水層に1N塩酸を加え弱酸性とし酢酸  
エチルで2回抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗  
浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去して、  
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シア  
ノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナ  
フチル)グリシンの粗生成物を13.2g (67%)得  
た。一部を酢酸エチルより再結晶した。

【0070】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):  
1.39, 1.42 (9H, s×2),  
1.6-2.1 (4H, m), 2.8 (2H, m),  
3.4 (1H, m), 4.65 (1H, br-t),  
4.9, 5.1 (1H, br×2), 7.18,  
7.20 (1H, d×2), 7.41, 7.42 (1  
H, d×2), 7.53, 7.59 (1H, s×2)

## 参考例25

2-アセチルアミノ-2-(5'-シアノ-1',  
2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)マ  
ロン酸ジエチルを参考例24と同様に処理してN-te  
rt-ブトキシカルボニル-2-(5'-シアノ  
-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチ  
ル)グリシンを得た(収率61%)。

【0071】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):  
1.26, 1.41 (9H, s×2),  
1.7-2.1 (4H, m), 2.8-3.5 (3  
H, m), 4.4-5.1 (1H, m), 6.9-  
7.5 (4H, m)

## 参考例26

2-アセチルアミノ-2-(6'-シアノ-3', 4'  
-ジヒドロ-2'-H-ベンゾピラン-4'-イル)マ  
ロン酸ジエチルを参考例24と同様に処理してN-te  
rt-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3',  
4'-ジヒドロ-2'-H-ベンゾピラン-4'-イル)  
グリシンを得た(収率55%)。

【0072】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ ):  
1.2-1.4 (9H, m), 1.9  
-2.1 (2H, m), 3.1-3.2 (1H,  
m), 4.1-4.4 (3H, m), 6.9 (1H,  
d), 7.4 (1H, d), 7.6 (1H, dd),  
7.7 (1H, d), 12.9 (1H, br)

## 参考例27

(2RS, 4' RS)-N-tert-ブトキシカルボ  
ニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ  
-2'-H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンエチ

## 23

ルエステル2g (5.3mmol) およびメタノール24mlの混液に氷冷攪拌下1N水酸化ナトリウム水溶液8mlを加え室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷し1N塩酸8mlを加え析出した結晶をろ過して(2RS, 4' RS)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンを1.83g (収率quant.) 得た。

【0073】<sup>1</sup>H-NMR (δppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 (9H, s), 1.86 (1H, t), 2.19 (1H, dd), 3.0-3.2 (2H, m), 3.31 (1H, dt), 4.08 (1H, t), 5.10 (1H, d), 7.2 (1H, m), 7.47 (1H, d), 7.66 (1H, d)

## 参考例28

(2RS, 4' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンエチルエステルを参考例27と同様に処理して(2RS, 4' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンを得た(収率82%)。

【0074】<sup>1</sup>H-NMR (δppm in CDCl<sub>3</sub>) : 1.38 (9H, s), 1.7 (1H, br), 2.36 (1H, dd), 3.0 (2H, m), 3.25 (1H, m), 4.25 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.66 (1H, dd)

## 参考例29

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンエチルエステルを参考例27と同様に処理してN-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンを得た(収率92%)。

## 【0075】参考例30

(2RS, 1' RS)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンエチルエステルを参考例27と同様に処理して(2RS, 1' RS)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンを得た(収率84%)。

【0076】融点: 180~182℃

## 参考例31

(2RS, 1' SR)-N-tert-ブトキシカルボ\*

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

C% H% N%

## 24

\*ニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンエチルエステルを参考例27と同様に処理して(2RS, 1' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンを得た(収率60%)。

【0077】FAB-MS : 331 (M+1)

## 参考例32

(2RS, 1' RS)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンエチルエステルを参考例27と同様に処理して(2RS, 1' RS)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンを得た(収率91%)。

【0078】融点: 161~164℃

## 参考例33

(2RS, 1' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンエチルエステルを参考例27と同様に処理して(2RS, 1' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンを得た(収率89%)。

【0079】融点: 176~177℃ (分解点)

## 実施例1

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシン3.3g (10mmol), ピペリジン1ml (12mmol) およびジメチルホルムアミド20mlの混液に、氷冷攪拌下ジフェニルリン酸アジド2.6ml (12mmol) およびトリエリルアミン1.7ml (12mmol)を加え氷冷下3時間、室温で一晩攪拌した。反応液に33%トルエン-酢酸エチル150mlを加え、10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、25~33%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して(2RS, 1' RS)および(2RS, 1' SR)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを2.33g (50%) および0.52g (21%) 得た。

【0080】(2RS, 1' RS) 体: R<sub>f</sub>=0.63 (50%酢酸エチル-ヘキサン)

融点: 178~181℃

25

26

理論値 68.72 7.90 10.45

実測値 68.67 7.85 10.74

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.2-1.9 (10H, m), 1.34 (9H, s), 2.7-2.9 (2H, m), 3.1-3.7 (5H, m), 4.77 (1H, t), 5.45 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.57 (1H, s)

(2RS, 1' SR) 体: Rf=0.71 (50%酢酸エチル-ヘキサン)

融点: 188~189℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

0.75 (1H, m), 1.2-1.9 (9H, m), 1.42 (9H, s), 2.65 (1H, m), 2.8-3.2 (4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.89 (1H, t), 5.49 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.41 (1H, d)

## 実施例2

2-アセチルアミノ-2-(6'-シアノ-1'-インダニル)マロン酸ジエチルを参考例24および実施例1と同様に処理して(2RS, 1' RS)および(2RS, 1' SR)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1'-インダニル)グリシル]ピペリジンを得た(収率46%および25%)。

【0081】(2RS, 1' RS) 体: Rf=0.31 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

融点: 180~182℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.3-1.7 (6H, m), 1.40 (9H, s), 2.05 (1H, br), 2.3 (1H, br), 2.8-3.1 (2H, m), 3.4-3.7 (5H, m), 4.78 (1H, dd), 5.32 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.54 (1H, s)

(2RS, 1' SR) 体: Rf=0.38 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

FAB-MS : 384 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.09 (1H, br), 1.3-1.7 (5H, m), 1.39 (9H, s), 2.15 (2H, m), 2.9 (1H, br), 3.1 (2H, m), 3.3 (1H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 4.82 (1H, t), 5.39 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.51 (1H, s)

## 実施例3

2-アセチルアミノ-2-(2'-シアノ-5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)マロン酸ジエチルを参考例\*50

\*24および実施例1と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2'-シアノ-5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)グリシル]ピペリジンを得た(収率46%)

融点: 189~193℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.1-1.8 (12H, m), 1.27 (9H, s), 2.8-3.1 (2H, m), 3.4-3.8 (5H, m), 4.93 (1H, d), 5.21 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.49 (1H, s)

## 実施例4

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンおよびモルホリンを実施例1と同様に処理して(2RS, 1' RS)および(2RS, 1' SR)-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]モルホリンを得た(収率51%および18%)。

【0082】(2RS, 1' RS) 体: Rf=0.11 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

融点: 157~159℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.35 (9H, s), 1.7-1.9 (4H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.2-3.8 (9H, m), 4.71 (1H, t), 5.45 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.59 (1H, s)

(2RS, 1' SR) 体: Rf=0.15 (33%酢酸エチル-ヘキサン)

融点: 162~163℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.43 (9H, s), 1.7 (1H, br), 1.9 (1H, br), 2.1 (2H, br), 2.5 (1H, br), 2.8-3.7 (10H, m), 4.82 (1H, t), 5.43 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.44 (1H, dd)

## 実施例5

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンおよび1, 2, 3, 4'-テトラヒドロイソキノリンを実施例1と同様に処理して2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]-1, 2, 3, 4'-テトラヒドロイソ

27

キノリンを得た(収率82%)。

【0083】融点:184~186℃

<sup>1</sup>H-NMR(δppm in CDCl<sub>3</sub>):

1.34(9H, s), 1.6-1.9(4H, m),  
2.6-2.9(4H, m), 3.3(1H, br),  
3.6-4.0(2H, m), 4.51,  
4.75(2H, dd×2), 4.85, 4.87  
(1H, t×2), 5.40, 5.47(1H, d×  
2), 6.9-7.3(5H, m), 7.35,  
7.41(1H, d×2), 7.59, 7.62(1  
H, s×2)

## 実施例6

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(5'-シア  
ノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナ  
フチル)グリシンを実施例1と同様に処理して1-[N-  
tert-ブトキシカルボニル-2-(5'-シアノ  
-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフ  
チル)グリシル]ピペリジンを得た(収率quan  
t.)。

【0084】FAB-MS: 398(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(δppm in CDCl<sub>3</sub>):

1.3-2.1(10H), 1.34, 1.41(9  
H, s×2), 2.8-3.0(1H, m),  
3.0-3.2(1H, m), 3.2-3.4(2  
H, m), 3.5-3.6(2H, m), 4.  
8-4.9(1H, m), 5.4-5.5(1H,  
m), 7.1-7.3(2H, m), 7.3-  
7.4(1H, m), 7.5-7.6(1H,  
m)

## 実施例7

(2RS, 1' RS)-N-tert-ブトキシカルボ  
ニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-  
テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンを実施例1と  
同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-ter  
t-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ  
-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチ  
ル)グリシル]ピペリジンを得た(収率86%)。

【0085】融点:157~158℃

<sup>1</sup>H-NMR(δppm in CDCl<sub>3</sub>):

1.2-1.7(6H, m), 1.35(9H,  
s), 1.7-2.0(4H, m), 2.7-2.  
9(2H, m), 3.2-3.4(3H, m), \*

元素分析値(C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 0.1H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%
理論値	63.02	7.50	10.02
実測値	62.71	7.58	10.33

<sup>1</sup>H-NMR(δppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.82(1H, br), 1.2-1.6(5H,  
m), 1.41(9H, s), 1.6-1.9(2  
H, m), 2.0-2.2(2H, m), 2.6-※50

28

\*3.5-3.6(2H, m), 4.81(1H, d  
d), 5.46(1H, d), 7.38(2H,  
d), 7.41(1H, s)

## 実施例8

(2RS, 1' SR)-N-tert-ブトキシカルボ  
ニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-  
テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシンを実施例1と  
同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[N-ter  
t-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ  
-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチ  
ル)グリシル]ピペリジンを得た(収率78%)。

【0086】融点:181~183℃

<sup>1</sup>H-NMR(δppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.85(1H, br), 1.3-2.1(9H,  
m), 1.41(9H, s), 2.6(1H,  
m), 2.7-2.9(2H, m), 3.0-3.  
2(2H, m), 3.3(1H, m), 3.55  
(1H, m), 4.94(1H, t), 5.42  
(1H, d), 7.21(1H, d), 7.34  
(1H, d), 7.38(1H, s)

## 実施例9

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニト  
ロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナ  
フチル)グリシンを実施例1と同様に処理して(2R  
S, 1' RS)および(2RS, 1' SR)-1-[N-  
tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニトロ  
-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフ  
チル)グリシル]ピペリジンを得た(収率45%および  
25%)。

30 【0087】(2RS, 1' RS)体: Rf=0.19  
(25%酢酸エチル-ヘキサン)

融点:177~179℃

<sup>1</sup>H-NMR(δppm in CDCl<sub>3</sub>):

1.27(9H, s), 1.4-2.0(10H,  
m), 2.7-3.0(2H, m), 3.4-3.  
7(7H, m), 4.81(1H, t), 5.46  
(1H, d), 7.22(1H, d), 7.97  
(1H, dd), 8.12(1H, s)

(2RS, 1' SR)体: Rf=0.26(25%酢酸  
エチル-ヘキサン)

融点:162~164℃

※2.7(1H, m), 2.8-3.0(2H, m),  
3.1-3.2(2H, m), 3.3-3.4(1  
H, m), 3.6(1H, br), 4.93(1  
H, t), 5.45(1H, d), 7.23(1

29

H, d), 7.98 (1H, dd), 7.99 (1H, s)

## 実施例10

N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンを実施例1と同様に処理して(2RS, 4'RS)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシル]ピペリジンを得た(収率15%)。

【0088】APCI-MS : 400 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.06 (1H, s), 1.24 (9H, s), 1.4-1.7 (6H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 2.25 (1H, br), 3.0-3.2 (3H, m), 3.56 (2H, br), 3.84 (1H, dd), 4.28 (1H, dd), 4.88 (1H, br), 6.98 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.66 (3H, br)

## 実施例11

(2RS, 4' RS)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンおよび4-ヒドロキシベンジルアミンを実施例1と同様に処理して(2RS, 4' RS)-N-tert-ブトキ\*

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	62.93	6.05	9.17	7.00
実測値	63.18	5.97	8.79	6.56

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.37 (9H, s), 1.70 (1H, t), 2.29 (1H, br), 3.0-3.2 (2H, m), 3.25 (1H, br), 4.0 (2H, m), 4.33 (1H, t), 6.64 (2H, d), 6.85 (2H, d), 7.16 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.48 (1H, d), 8.22 (1H, t), 9.23 (1H, s)

## 実施例13

(2RS, 1' RS)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジン1.39g (3.5mmol)に4N塩酸-ジオキサン10mlを加え室温で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物をエーテルで洗浄して白色粉末を1.2g得た。

【0091】上で得た白色粉末, N-(2-ナフチルスルホニル)グリシン1.1g (4.2mmol)およびジメチルホルムアミド10mlの混液に、氷冷攪拌下※50

30

\*シカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)グリシンアミドを得た(収率76%)。

【0089】融点: 218~219°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.24 (9H, s), 1.75 (1H, t), 1.96 (1H, dd), 2.92 (1H, d), 3.10 (1H, d), 3.42 (1H, dt), 4.10 (1H, t), 4.2 (2H, m), 6.69 (2H, d), 7.06 (2H, d), 7.16 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 8.68 (1H, t), 9.28 (1H, s)

## 実施例12

(2RS, 4' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)グリシンおよび4-ヒドロキシベンジルアミンを実施例1と同様に処理して(2RS, 4' SR)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)グリシンアミドを得た(収率83%)。

【0090】融点: 204~206°C

※ジフェニルリン酸アジド0.91ml (4.2mmol)およびトリエリルアミン1.2ml (8.4mmol)mlを加え氷冷下3時間、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル-水(1:1)の混液100mlを加え結晶を析出し、結晶を水およびエタノールで洗浄して(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを1.42g (74%)得た。

【0092】融点: 261~263°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.2 (2H, br), 1.4 (3H, br), 1.5 (1H, br), 1.65 (4H, br), 2.6-2.9 (2H, m), 3.1 (2H, br), 3.2-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.81 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.7 (2H, m), 7.76 (1H, dd), 8.05



31

(3H, m), 8.12 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.40 (1H, d)

## 実施例14

(2RS, 1' SR)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率81%)。

【0093】融点: 207~212℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.4 (1H, br), 1.2 (2H, br), 1.4 (5H, br), 1.7 (2H, br),

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	65.09	5.74	10.47	5.99
実測値	65.14	5.62	10.41	6.12

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.3 (2H, br), 1.4 (2H, br), 1.5 (2H, m), 1.75 (1H, m), 2.1 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.9 (1H, m), 3.2-3.6 (7H, m), 4.77 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.5-7.8 (4H, m), 7.79 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.08 (2H, d), 8.12 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.40 (1H, s)

## 実施例16

(2RS, 1' SR)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1'-インダニル)グリシル]ピペリジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[2-(6'-シアノ-1'-インダニル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率92%)。

【0095】FAB-MS : 531 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : ※

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	66.11	6.17	9.95	5.69
実測値	65.94	6.02	9.75	6.02

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.2-1.7 (12H, m), 2.7-3.1 (3H, m), 3.2-3.6 (6H, m), 5.3 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.7 (3H, m), 7.91 (1H, t), 8.03 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.11 (1H, ★50

32

\*2.6-3.2 (6H, m), 3.5-3.6 (3H, m), 4.99 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.7 (2H, m), 7.82 (1H, dd), 8.1 (4H, m), 8.20 (1H, d), 8.42 (1H, s)

## 実施例15

(2RS, 1' RS)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1'-インダニル)グリシル]ピペリジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[2-(6'-シアノ-1'-インダニル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率93%)。

【0094】

0.88 (1H, br), 1.2-1.6 (4H, m), 1.75 (1H, m), 1.9 (1H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.0-3.6 (6H, m), 4.84 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.65 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.0-8.2 (4H, m), 8.29 (1H, d), 8.40 (1H, s)

## 実施例17

(2RS, 1' RS)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2'-シアノ-5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)グリシル]ピペリジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[2-(2'-シアノ-5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率86%)。

【0096】融点: 242~246℃

★d), 8.16 (1H, d), 8.34 (1H, s)

## 実施例18

(2RS, 1' RS)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンおよびN-ダンシルグリシンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-

33

シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-  
ナフチル)-N-(N-ダンシルグリシル)グリシ  
ル]ピペリジンを得た(収率82%)。

【0097】FAB-MS : 588 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.1-1.7 (10H, m), 2.6-2.9  
(2H, m), 2.86 (6H, s), 3.1  
(1H, m), 3.2-3.6 (6H, m),  
4.83 (1H, t), 7.23 (1H, d  
d), 7.5-7.6 (4H, m), 8.08 (1  
H, dd), 8.18 (1H, t), 8.24  
(1H, d), 8.38 (1H, d), 8.44\*

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 0.75H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%
理論値	64.14	7.64	11.97
実測値	64.02	7.36	11.93

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.2-2.0 (10H, m), 1.45 (9H,  
s), 2.7-2.9 (2H, m), 3.2-3.  
4 (3H, m), 3.5-3.8 (4H, m),  
5.06 (1H, br), 5.17 (1H, t),  
7.16 (1H, d), 7.40 (1H, dd),  
7.69 (1H, s)

実施例20

(2RS, 1' RS)-1-[N-(N-tert-ブ  
トキシカルボニルグリシル)-2-(7'-シアノ  
1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチ  
ル)グリシル]ピペリジンおよびジフェニル酢酸を實施  
例13と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-  
[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テト  
ラヒドロ-1'-ナフチル)-N-(N-ジフェニルア  
セチルグリシル)グリシル]ピペリジンを得た(収率8  
4%)。

【0099】融点: 220~224℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : \*

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 1.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%
理論値	66.39	6.53	13.35
実測値	66.39	6.25	12.92

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.3-1.8 (10H, m), 2.7-2.9  
(2H, m), 3.26 (1H, d), 3.4-  
3.6 (5H, m), 3.98 (1H, dd),  
4.97 (1H, t), 7.0-7.2 (3H,  
m), 7.42 (1H, d), 7.50 (1H,  
d), 7.70 (1H, s), 8.0 (2H,  
m), 8.09 (1H, d), 8.40 (1H,  
d), 11.52 (1H, br)

実施例22

(2RS, 1' RS)-4-[N-tert-ブトキシ★50

34

\*(1H, d)

実施例19

(2RS, 1' RS)-1-[N-tert-ブトキシ  
カルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3',  
4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペ  
リジンおよびN-tert-ブトキシカルボニルグリシ  
ンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' RS)  
-1-[N-(N-tert-ブトキシカルボニルグリ  
シル)-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'  
-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジ  
ンを得た(収率76%)。

【0098】融点: 203~206℃

\* 1.3-1.8 (10H, m), 2.7-2.9  
(2H, m), 3.2 (1H, m), 3.4-3.  
5 (5H, m), 3.83 (1H, dd), 4.9  
3 (1H, t), 5.00 (1H, s), 7.2-  
7.3 (11H, m), 7.51 (1H, dd),  
7.64 (1H, s), 8.33 (1H, t),  
8.56 (1H, d)

実施例21

(2RS, 1' RS)-1-[N-(N-tert-ブ  
トキシカルボニルグリシル)-2-(7'-シアノ  
1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチ  
ル)グリシル]ピペリジンおよびインドール-3-カル  
ボン酸を実施例13と同様に処理して(2RS, 1' R  
S)-1-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3',  
4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-  
(1H-インドール-3-イル)カルボニルグリシル]  
グリシル]ピペリジンを得た(収率88%)。

【0100】融点: 136~139℃

★カルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3',  
4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]モル  
ホリンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' R  
S)-4-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3',  
4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-  
(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]モル  
ホリンを得た(収率91%)。

【0101】融点: 265~270℃(分解点)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.65 (4H, m), 2.6-2.9 (2H,  
m), 3.1-3.6 (11H, m), 4.80

## 35

(1H, t), 7.21 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.7 (2H, m), 7.77 (1H, dd), 8.0 (2H, m), 8.10 (2H, dd), 8.40 (1H, s), 8.44 (1H, d)

## 実施例23

2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]-1, 2, 3, 4'-テトラヒドロイソキノリンを実施例13と同様に処理して2-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]-1, 2, 3, 4'-テトラヒドロイソキノリンを得た(収率80%)。

【0102】融点: 241~245℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.5-1.8 (4H, m), 2.6-2.9 (4H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.4-3.8 (3H, m), 4.51, 4.59 (2H, d ×2), 4.92, 4.96 (1H, t ×2), 6.9-7.2 (5H, m), 7.44, 7.48 (1H, d ×2), 7.6-7.8 (4H, m), 7.9-8.2 (4H, m), 8.3-8.5 (2H, m)

## 実施例24

1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(5'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを実施例13と同様に処理して1-[2-(5'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率76%)。

【0103】FAB-MS : 545 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.5-1.8 (10H), 2.7-3.6 (9H), 4.81, 4.91 (1H, t), 7.1-8.5 (12H)

## 実施例25

(2RS, 1' RS)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペ\*

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Sとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	61.69	5.71	9.92	5.68
実測値	61.60	5.72	9.90	5.63

## 36

\*リジンを得た(収率69%)。

【0104】融点: 215~220℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.2 (2H, br), 1.4 (3H, br), 1.5 (1H, br), 1.65 (4H, br), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.4 (5H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.82 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.7 (2H, m), 7.77 (1H, dd), 7.99 (1H, t), 8.03 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.45 (1H, d)

## 実施例26

(2RS, 1' SR)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率69%)。

【0105】融点: 244~247℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.55 (1H, br), 1.1-1.6 (7H, m), 1.7 (2H, m), 2.6-2.8 (3H, m), 2.95 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.2 (1H, m), 3.4 (1H, m), 3.55 (2H, d), 4.99 (1H, t), 7.13 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.7 (2H, m), 7.82 (1H, dd), 8.05 (2H, t), 8.10 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.41 (1H, s)

## 実施例27

(2RS, 1' RS)-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを得た(収率82%)。

【0106】

37

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.2 (2H, br), 1.4 (3H, br),  
 1.5 (1H, br), 1.65 (4H, br),  
 2.75 (1H, m), 2.85 (1H, m),  
 3.05 (1H, m), 3.1-3.4 (4H,  
 m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H,  
 d), 7.28 (1H, d), 7.6-7.7 (3  
 H, m), 7.90 (2H, dd), 8.05 (3  
 H, m), 8.10 (1H, d), 8.32 (1  
 H, s), 8.54 (1H, d)

## 実施例28

(2RS, 1' SR)-1-[N-tert-ブトキシ  
 カルボニル-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3',  
 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピベ  
 リジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 1' S  
 R)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グ  
 リシル]-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3',  
 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピベ  
 リジンを得た(収率93%)。

【0107】融点: 241~243℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 0.4 (1H, br), 1.0 (1H, br),  
 1.15 (1H, br), 1.3 (3H, br),  
 1.5 (2H, m), 1.7 (2H, br), 2.  
 7-2.9 (4H, m), 3.1 (2H, m),  
 3.45 (1H, m), 3.58 (2H, d),  
 4.96 (1H, t), 7.35 (1H, d),  
 7.65 (2H, m), 7.80 (1H, d),  
 7.82 (1H, dd), 7.98 (1H, dd),  
 8.0-8.1 (4H, m), 8.26 (1H,  
 d), 8.42 (1H, s)

## 実施例29

(2RS, 4' RS)-1-[N-tert-ブトキシ\*

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	61.07	4.79	9.19	10.52
実測値	61.31	4.64	8.98	10.24

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.73 (1H, t), 1.95 (1H, m),  
 2.87 (1H, d), 3.09 (1H, d),  
 3.28 (1H, dd), 3.40 (1H, dd),  
 3.50 (1H, dd), 4.07 (1H, d  
 d), 4.20 (1H, dd), 4.44 (1H,  
 t), 6.69 (2H, d), 7.02 (2H,  
 d), 7.18 (1H, d), 7.40 (1H,  
 d), 7.51 (1H, s), 7.6-7.8 (3  
 H, m), 7.98 (1H, t), 8.03 (2  
 H, t), 8.11 (1H, d), 8.26 (1  
 H, d), 8.39 (1H, s), 8.81 (1  
 H, t), 9.28 (1H, s)

38

\*カルボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒド  
 ロ-2' H-ベンゾピラン-4'-イル)グリシル]ピ  
 ベリジンを実施例13と同様に処理して(2RS, 4'  
 RS)-1-[2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒ  
 ドロ-2' H-ベンゾピラン-4'-イル)-N-[N  
 -(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピ  
 ベリジンを得た(収率55%)。

【0108】FAB-MS : 547 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

10 1.1-1.2 (2H, m), 1.3-1.5  
 (4H, m), 1.72 (1H, dd), 1.9  
 -2.0 (1H, m), 3.1-3.2 (2H,  
 m), 3.2-3.4 (3H, m), 3.4-  
 3.5 (1H, m), 3.59 (1H, dd),  
 4.08 (1H, t), 4.27 (1H,  
 d), 4.86 (1H, t), 6.85 (1H,  
 d), 7.48 (1H, dd), 7.56 (1  
 H, d), 7.6-7.7 (2H, m), 7.  
 77 (1H, dd), 8.0-8.1 (3H,  
 m), 8.12 (1H, d), 8.40 (1H,  
 s), 8.50 (1H, d)

## 実施例30

(2RS, 4' RS)-N<sup>α</sup>-tert-ブトキシカル  
 ボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-  
 2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-  
 ヒドロキシベンジル)グリシンアミドを実施例13と同  
 様に処理して(2RS, 4' RS)-2-(6'-シア  
 ノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン  
 -4'-イル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N  
<sup>α</sup>-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリ  
 シンアミドを得た(収率67%)。

【0109】融点: 262~265℃

## ※実施例31

(2RS, 4' SR)-N<sup>α</sup>-tert-ブトキシカル  
 40 ボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-  
 2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-  
 ヒドロキシベンジル)グリシンアミドを実施例13と同  
 様に処理して(2RS, 4' SR)-2-(6'-シア  
 ノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン  
 -4'-イル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N  
<sup>α</sup>-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリ  
 シンアミドを得た(収率72%)。

【0110】FAB-MS : 601 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

※50 1.51 (1H, t), 2.05 (1H, m),

39

2.69 (1H, d), 3.03 (1H, dt),  
 3.13 (1H, d), 3.57 (2H, dd),  
 3.93 (1H, dd), 3.99 (1H, dd),  
 4.52 (1H, t), 6.62 (2H, d),  
 6.75 (2H, d), 7.22 (1H, d),  
 7.45 (1H, d), 7.7 (3H, m), 7.  
 83 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.0  
 9 (2H, d), 8.14 (1H, d), 8.20  
 (1H, d), 8.33 (1H, t), 8.41  
 (1H, s), 9.25 (1H, br)

実施例32

\*

元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	71.20	5.43	7.55	5.76
実測値	71.26	5.33	7.41	5.52

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.75 (1H, t), 2.0 (1H, m),  
 2.94 (1H, d), 3.22 (1H, d),  
 3.46 (1H, dt), 4.07 (1H, dd),  
 4.25 (1H, dd), 4.56 (1H, t),  
 5.04 (1H, s), 6.64 (2H, d),  
 6.89 (2H, d), 6.95 (2H, d),  
 7.1-7.3 (9H, m), 7.39 (1H, d  
 d), 7.66 (1H, s), 8.83 (1H,  
 d), 8.92 (1H, t), 9.26 (1H,  
 s)

実施例33

(2RS, 4' SR) -N<sup>α</sup>-tert-ブトキシカル  
 ボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-  
 2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-  
 ヒドロキシベンジル) グリシンアミドおよびジフェニル  
 酢酸を実施例13と同様に処理して (2RS, 4' S  
 R)-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-  
 2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N<sup>α</sup>-ジフ  
 ェニルアセチル-N-(4-ヒドロキシベンジル) グリ  
 シンアミドを得た (収率75%)。

【0112】融点: 251~255℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.66 (1H, t), 2.1 (1H, m),  
 2.85 (1H, m), 3.09 (1H, dt),  
 3.3 (1H, m), 4.02 (2H, dd),  
 4.73 (1H, t), 5.16 (1H, s),  
 6.61 (2H, d), 6.78 (2H, d),

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 0.75H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	61.62	5.92	9.27	10.61
実測値	61.66	5.74	9.26	10.48

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.2-1.6 (6H, m), 1.23 (3H,  
 s), 1.34 (3H, s), 1.89 (1H, d

40

\* (2RS, 4' RS) -N<sup>α</sup>-tert-ブトキシカル  
 ボニル-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-  
 2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-  
 ヒドロキシベンジル) グリシンアミドおよびジフェニル  
 酢酸を実施例13と同様に処理して (2RS, 4' R  
 S)-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-  
 2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N<sup>α</sup>-ジフ  
 ェニルアセチル-N-(4-ヒドロキシベンジル) グリ  
 シンアミドを得た (収率75%)。

10 【0111】融点: 261~265℃

実施例34

(2RS, 4' RS) -1-[2-(6'-シアノ-  
 2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-2' H  
 -ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(ジフェニル  
 メチレン) グリシル] ピペリジン0.66g (1.3m  
 mol) およびメタノール4mlの混液に濃塩酸1.3  
 mlを加え室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル  
 30mlを加え水で2回抽出し、抽出液に氷冷水酸化  
 ナトリウムを加え中和した後にクロロホルムで2回抽出  
 し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留  
 した。残留物をジメチルホルムアミド4mlに溶解しN  
 -(2-ナフチルスルホニル) グリシン0.4g (1.  
 5mmol)を加え、氷冷攪拌下ジフェニルリン酸アジ  
 ド0.32ml (1.5mmol) およびトリエリルア  
 ミン0.21ml (1.5mmol)を加え氷冷下3時  
 間、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル-水  
 (1:1)の混液100mlを加え結晶を浮取りし、結晶  
 を水およびエタノールで洗浄して (2RS, 4' RS)  
 -1-[2-(6'-シアノ-2', 2'-ジメチル-  
 3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-  
 4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)  
 グリシル] グリシル] ピペリジンを0.42g (55  
 %) 得た。

融点: 248~251℃

40

\*

★50

## 41

H, dd), 7.6-7.7 (3H, m), 7.78 (1H, dd), 8.0-8.2 (4H, m), 8.36 (1H, d), 8.38 (1H, s)

## 実施例35

(2RS, 4' SR)-1-[2-(6'-シアノ-2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシル]ピベリジンを実施例34と同様に処理して(2RS, 4' SR)-1-[2-(6'-シアノ-2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピベリジンを得た(収率88%)。

【0113】融点: 208~209℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>) :

1.1 (1H, br), 1.2-1.3 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.49 (4H, br), 1.84 (1H, dd), 2.04 (1H, dd), 3.1-3.3 (4H, m), 3.5 (1H, br), 3.61 (1H, d), 3.70 (1H, dd), 5.58 (1H, t), 6.04 (1H, t), 7.16 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.85 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 7.98 (2H, d), 8.43 (1H, s)

## 実施例36

1-[2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(ジフェニルメチレン)グリシル]ピベリジンを実施例34と同様に処理して1-[2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピベリジンを得た(収率62%)。

【0114】FAB-MS : 563 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

0.2-1.8 (7H, m), 2.1-2.2 (1H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.1-3.7 (4H, m), 4.85, 4.99 (1H, t×2), 7.2-7.9 (10H, m), 8.0-8.4 (5H, m)

## 実施例37

(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピベリジン1.36g (2.5mmol), トリエチルアミン8mlおよびピリジン40mlの混液に、氷冷下15分間硫化水素ガスを通じた後、室温で9時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し残留物

## 42

をアセトンで洗浄して(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピベリジンを1.43g (99%)得た。

【0115】融点: 242~245℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.0 (1H, br), 1.1 (1H, br), 1.2-1.5 (4H, m), 1.65 (4H, br), 2.6-2.8 (2H, m), 2.92 (1H, t), 3.0-3.2 (3H, m), 3.43 (1H, dd), 3.5 (1H, br), 3.62 (1H, dd), 4.89 (1H, t), 7.03 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.65 (2H, m), 7.77 (1H, dd), 7.79 (1H, s), 7.92 (1H, t), 8.02 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.37 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.71 (1H, s)

## 実施例38

(2RS, 1' SR)-1-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピベリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピベリジンを得た(収率quant.)。

【0116】融点: 260~263℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

0.45 (1H, br), 1.0-1.6 (7H, m), 1.7 (2H, br), 2.6-3.2 (6H, m), 3.4 (1H, m), 3.57 (2H, d), 4.96 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.7 (2H, m), 7.83 (1H, d), 8.0-8.2 (5H, m), 8.43 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.66 (1H, s)

## 実施例39

(2RS, 1' RS)-1-[2-(6'-シアノ-1'-インダニル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピベリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(6'-チオカルバモイル-1'-インダニル)グリシル]ピベリジンを得た(収率85%)。

【0117】融点: 249~252℃ (分解点)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ ) :  
 1.1-1.6 (6H, m), 1.8 (1H, br), 2.05 (1H, br), 2.7 (1H, br), 2.8 (1H, br), 3.0-3.7 (7H, m), 4.75 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.6-7.7 (3H, m), 7.80 (1H, d), 7.869 (1H, s), 7.9-8.1 (3H, m), 8.12 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.39 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.70 (1H, s)

## 実施例40

(2RS, 1' SR)-1-[2-(6'-シアノ-1'-インダニル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(6'-チオカルバモイル-1'-インダニル)グリシル]ピペリジンを得た(収率76%)。

【0118】融点: 244~247°C (分解点)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ ) :  
 0.85 (1H, br), 1.15 (1H, br), 1.4 (4H, m), 1.65 (1H, br), 1.85 (1H, br), 2.6 (1H, br), 2.7 (1H, br), 2.9-3.6 (7H, m), 4.68 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.6-7.7 (3H, m), 7.82 (1H, dd), 8.0-8.1 (4H, m), 8.30 (1H, d), 8.41 (1H, s), 9.31 (1H, s), 9.67 (1H, s)

## 実施例41

(2RS, 1' RS)-1-[2-(2'-シアノ-5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(5', 6', 7', 8', -テトラヒドロ-2'-チオカルバモイル-9' H-ベンゾシクロヘプテン-9'-イル)グリシル]ピペリジンを得た(収率91%)。

【0119】FAB-MS : 593 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ ) :  
 1.2-1.8 (12H, m), 2.6-3.1 (3H, m), 3.2-3.6 (6H, m), 5.30 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.7 (3H, m), 7.82 (1H, t), 8.0-8.2 (4H, m), 8.31 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.70 (1H, s)

## 実施例42

(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-(N-ダンシルグリシル)グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-(N-ダンシルグリシル)-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを得た(収率59%)。

10 【0120】FAB-MS : 622 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ ) :  
 1.1-1.7 (10H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.86 (6H, s), 3.1 (2H, m), 3.2-3.3 (3H, m), 3.40 (1H, dd), 3.4-3.5 (1H, m), 3.59 (1H, dd), 4.93 (1H, t), 7.04 (1H, dd), 7.23 (1H, dd), 7.5-7.6 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.29 (1H, dd), 8.43 (1H, dd), 9.24 (1H, s), 9.69 (1H, s)

## 実施例43

(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-(N-ジフェニルアセチルグリシル)グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-(N-ジフェニルアセチルグリシル)-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを得た(収率quant.)。

【0121】融点: 152~155°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ ) :  
 1.2 (1H, br), 1.3-1.6 (5H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.2 (1H, br), 3.3-3.5 (5H, m), 3.85 (1H, dd), 5.00 (1H, s), 5.02 (1H, t), 7.05 (1H, d), 7.2-7.3 (10H, m), 7.63 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.29 (1H, t), 8.43 (1H, d), 9.25 (1H, s), 9.71 (1H, s)

## 実施例44

(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(1H-インドール-3-イル)カルボニルグリシル]グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(1H-インドール-3-イル)カルボニルグリシ

45

46

ル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]\* 【0122】融点: 161~163℃

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	63.37	6.42	12.74	5.83
実測値	63.25	6.41	12.69	5.89

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : ※実施例45

1.2 (1H, br), 1.3-1.6 (5H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.5 (1H, br), 3.61 (1H, dd), 3.98 (1H, dd), 5.07 (1H, t), 7.04 (1H, d), 7.1 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 8.0 (2H, m), 8.32 (1H, d), 9.32 (1H, s), 9.76 (1H, s), 11.53 (1H, s) ※ 【0123】融点: 264~269℃

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 0.75H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	58.61	5.68	9.43	10.79
実測値	58.72	5.52	9.40	10.49

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : ★実施例47

1.6-1.8 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.5 (10H, m), 3.60 (1H, dd), 4.89 (1H, t), 7.05 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.6-7.8 (4H, m), 7.95 (1H, t), 8.08 (3H, dt), 8.36 (1H, d), 8.38 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.71 (1H, s) 30 8%)

実施例46

2-[2-(7'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを実施例37と同様に処理して2-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを得た(収率 quant.)

融点: 250~252℃(分解点)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.4-1.7 (4H, m), 2.2-2.8 (3H, m), 3.15 (1H, br), 3.2-3.7 (5H, m), 4.32, 4.54 (2H, dd×2), 4.98, 5.05 (1H, t×2), 6.9-7.2 (5H, m), 7.6 (3H, m), 7.7-8.1 (6H, m), 8.3-8.5 (2H, m), 9.26, 9.32 (1H, s×2), 9.72, 9.73 (1H, s×2)

【0124】FAB-MS : 579 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

0.7-1.8 (10H, m), 2.6-3.1 (4H, m), 3.2-3.6 (5H, m), 4.85, 4.96 (1H, t), 6.8-7.2 (3H, m), 8.0-8.2 (4H, m), 8.4 (1H, m), 9.32, 9.37 (1H, s×2), 9.7, 9.92 (1H, s×2)

実施例48

40 (2RS, 1' RS)-1-[2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ビベリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-6'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ビベリジンを得た(収率 quant.)

【0125】FAB-MS : 579 (M+1)

★50 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :



47

1. 1-1. 7 (10H, m), 2. 6-2. 8 (2H, m), 3. 0-3. 4 (5H, m), 3. 5 (1H, br), 3. 57 (1H, dd), 4. 8 4 (1H, t), 7. 19 (1H, d), 7. 57 (1H, d), 7. 62 (1H, s), 7. 7 (2 H, m), 7. 76 (1H, dd), 8. 0 (2 H, m), 8. 07 (1H, d), 8. 13 (1H, d), 8. 38 (1H, s), 8. 40 (1H, d), 9. 34 (1H, s), 9. 73 (1H, s)

## 実施例49

(2RS, 1' SR)-1-[2-(6'-シアノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-6'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを得た(収率quant.)

【0126】FAB-MS : 579 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0. 6 (1H, br), 1. 0-1. 8 (9H, m), 2. 6-2. 8 (3H, m), 3. 0 (2 H, m), 3. 2-3. 4 (2H, m), 3. 56 (2H, d), 5. 00 (1H, t), 6. 95 (1H, d), 7. 57 (1H, d), 7. 62 (1H, s), 7. 7 (2H, m), 7. 83 (1 H, dd), 8. 0-8. 2 (5H, m), 8. 4 2 (1H, s), 9. 37 (1H, s), 9. 75 (1H, s)

## 実施例50

(2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 4' RS)-1-[2-(3', 4'-ジヒドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率84 %)

【0127】FAB-MS : 581 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0. 9-1. 5 (6H, m), 1. 7-2. 0 (2H, m), 2. 9-3. 7 (7H, m), 3. 9-4. 3 (2H, m), 4. 8-4. 9 (1 H, m), 6. 7-6. 9 (1H, m), 7. 5-8. 2 (9H, m), 8. 4-8. 5 (2H, m), 9. 18 (1H, s), 9. 58 (1 H, s)

48

## 実施例51

1-[2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 4' RS)および(2RS, 4' SR)-1-[2-(3', 4'-ジヒドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率23および76%)

【0128】(2RS, 4' RS)体: Rf=0. 31 (66%酢酸エチル-ヘキサン)

FAB-MS : 597 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 1. 10 (1H, br), 1. 34 (2H, br), 1. 47 (1H, br), 1. 7-1. 8 (1H, m), 2. 11 (1H, dd), 2. 8-3. 0 (3H, m), 3. 1-3. 3 (2H, m), 3. 31 (2H, dd), 3. 5-3. 7 (2H, m), 3. 58 (1H, dd), 4. 87 (1H, t), 7. 02 (1H, d), 7. 57 (1H, dd), 7. 6-7. 7 (4H, m), 7. 8 (1H, m), 7. 95 (1H, d), 8. 04 (1H, d), 8. 3-8. 4 (2H, m), 9. 20 (1H, s), 9. 6 7 (1H, s)

(2RS, 4' SR)体: Rf=0. 15 (66%酢酸エチル-ヘキサン)

FAB-MS : 597 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0. 19 (1H, m), 0. 9-1. 1 (2H, m), 1. 2 (1H, m), 1. 50 (1H, t), 2. 19 (1H, d), 2. 69 (1H, d), 2. 8-2. 9 (4H, m), 3. 18 (1H, d), 3. 52 (1H, d), 3. 62 (2H, ddd), 4. 50 (1H, t), 7. 11 (1H, d), 7. 50 (1H, d), 7. 62 (2H, dd), 7. 7 (2H, m), 7. 84 (1H, dd), 8. 0-8. 2 (4H, m), 8. 34 (1H, d), 8. 4 3 (1H, s), 9. 29 (1H, s), 9. 62 (1H, s)

## 実施例52

(2RS, 4' RS)-2-(6'-シアノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシンアミドを実施例37と同様に処理して(2RS, 4' RS)-2-(3', 4'-ジヒドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4

ーヒドロキシベンジル) -N<sup>α</sup>-[N-(2-ナフチル  
スルホニル)グリシル]グリシンアミドを得た(収率8  
7%)。

【0129】FAB-MS : 635 (M+1)  
<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.72 (1H, t), 1.96 (1H, dd),  
 2.82 (1H, d), 3.08 (1H, d),  
 3.3-3.4 (2H, m), 3.57 (1H, d  
 d), 4.05 (1H, dd), 4.20 (1H,  
 dd), 4.53 (1H, t), 6.69 (2H,  
 d), 7.01 (3H, d), 7.60 (1H,  
 d), 7.65 (5H, m), 7.84 (1H,  
 t), 8.01 (2H, t), 8.11 (1H,  
 d), 8.19 (1H, d), 8.35 (1H,  
 s), 8.69 (1H, t), 9.15 (1H,  
 s), 9.26 (1H, s), 9.66 (1H,  
 s)

#### 実施例53

(2RS, 4' SR)-2-(6'-シアノ-3',  
 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イ  
 ル)-N-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N<sup>α</sup>-[N-  
 (2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシンアミド  
 を実施例37と同様に処理して(2RS, 4' SR)-  
 2-(3', 4'-ジヒドロ-6'-チオカルバモイル  
 -2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4-  
 ヒドロキシベンジル)-N<sup>α</sup>-[N-(2-ナフチル  
 スルホニル)グリシル]グリシンアミドを得た(収率6  
 5%)。

【0130】FAB-MS : 635 (M+1)  
<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.53 (1H, t), 2.1 (1H, m),  
 2.65 (1H, m), 2.99 (1H, dt),  
 3.15 (1H, d), 3.55 (1H, dd),  
 3.61 (1H, dd), 3.83 (1H, dd),  
 3.99 (1H, dd), 4.52 (1H, t),  
 6.61 (2H, t), 6.78 (2H, d),  
 7.04 (1H, d), 7.65 (4H, m),  
 7.84 (1H, dd), 8.0-8.2 (6H,  
 m), 8.44 (1H, s), 9.19 (1H,  
 s), 9.24 (1H, s), 9.62 (1H,  
 s)

#### 実施例54

(2RS, 4' RS)-2-(6'-シアノ-3',  
 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イ  
 ル)-N<sup>α</sup>-ジフェニルアセチル-N-(4-ヒドロキ  
 シベンジル)グリシンアミドを実施例37と同様に処理  
 して(2RS, 4' RS)-2-(3', 4'-ジヒドロ  
 -6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラ  
 ン-4'-イル)-N<sup>α</sup>-ジフェニルアセチル-N-  
 (4-ヒドロキシベンジル)グリシンアミドを得た(収

率92%)。

【0131】FAB-MS : 582 (M+1)  
<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.78 (1H, t), 2.03 (1H, d),  
 2.92 (1H, d), 3.25 (1H, d),  
 3.44 (1H, dt), 4.08 (1H, dd),  
 4.23 (1H, dd), 4.60 (1H, t),  
 4.99 (1H, s), 6.64 (2H, d),  
 6.74 (2H, d), 6.94 (2H, d),  
 7.0-7.1 (3H, m), 7.2-7.3 (5  
 H, m), 7.39 (1H, dd), 7.76 (1  
 H, dd), 7.93 (1H, d), 8.54 (1  
 H, d), 8.58 (1H, d), 8.79 (1  
 H, t), 9.13 (1H, s), 9.26 (1  
 H, s), 9.70 (1H, s)

#### 実施例55

(2RS, 4' SR)-2-(6'-シアノ-3',  
 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イ  
 ル)-N<sup>α</sup>-ジフェニルアセチル-N-(4-ヒドロキ  
 シベンジル)グリシンアミドを実施例37と同様に処理  
 して(2RS, 4' SR)-2-(3', 4'-ジヒドロ  
 -6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラ  
 ン-4'-イル)-N<sup>α</sup>-ジフェニルアセチル-N-  
 (4-ヒドロキシベンジル)グリシンアミドを得た(収  
 率96%)。

【0132】FAB-MS : 582 (M+1)  
 実施例56

(2RS, 4' RS)-2-(6'-シアノ-2',  
 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベン  
 ゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチ  
 ルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施  
 例37と同様に処理して(2RS, 4' RS)-1-  
 [2-(2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ  
 -6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラ  
 ン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニ  
 ル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率qu  
 ant.)。

【0133】FAB-MS : 625 (M+1)  
<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
 1.1-1.6 (6H, m), 1.19 (3H,  
 s), 1.34 (3H, s), 1.95 (2H,  
 m), 2.9-3.4 (4H, m), 3.4-3.  
 7 (3H, m), 5.27 (1H, t), 7.07  
 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.7 (2  
 H, m), 7.81 (1H, dd), 7.88 (1  
 H, s), 8.0-8.2 (4H, m), 8.38  
 (1H, d), 8.40 (1H, s), 9.33  
 (1H, s), 9.71 (1H, s)

#### 実施例57

(2RS, 4' SR)-2-(6'-シアノ-2',

## 51

2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例37と同様に処理して(2RS, 4' SR)-1-[2-(2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率78%)。

【0134】融点: 243~246°C

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
1.05(1H, br), 1.1-1.5(5H, m), 1.28(3H, s), 1.29(3H, s), 1.75(2H, m), 3.0-3.7(7H, m), 5.40(1H, t), 7.12(1H, d), 7.6-7.7(4H, m), 7.81(1H, dd), 8.0-8.2(4H, m), 8.31(1H, d), 8.41(1H, s), 9.27(1H, s), 9.72(1H, s)

## 実施例58

(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジン1.1g(1.9mmol)およびアセトン33mlの混液に、ヨウ化メチル1.1ml(10当量)を加え2時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸アンモニウム0.22g(2.85mmol)およびメタノール33mlを加え3時間加熱還流した後に、さらに酢酸アンモニウム0.15g(1.9mmol)を加え一夜加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、10%メタノール-クロロホルムで溶出し、得られた粉末をアセトニトリルで洗浄して(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-アミジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を0.93g(71%)得た。

【0135】融点: 169~174°C

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
1.1(1H, br), 1.2(1H, br), 1.4(3H, br), 1.5(1H, br), 1.7(4H, br), 2.7-2.9(2H, m), 3.05(1H, br), 3.1-3.4(3H, m), 3.38(2H, dd), 3.5(1H, br), 4.94(1H, t), 7.26(1H, d), 7.54(1H, d), 7.7(5H, m), 8.04(1H, d), 8.09(1H, d), 8.13(1H, d), 8.26(1H, d), 8.36(1H, s), 8.8(2H, b

## 52

r), 9.1(2H, br)

## 実施例59

(2RS, 1' SR)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを実施例58と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[2-(7'-アミジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を得た(収率54%)。

【0136】融点: 205~210°C

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
0.5(1H, br), 1.0-1.2(2H, m), 1.35(3H, br), 1.5(2H, br), 1.75(2H, br), 2.7-3.2(6H, m), 3.4(1H, br), 3.54(2H, dd), 5.05(1H, t), 7.30(1H, d), 7.44(1H, s), 7.54(1H, dd), 7.7(3H, m), 7.82(1H, dd), 8.05(1H, d), 8.13(1H, dd), 8.20(1H, d), 8.41(1H, s), 8.9(4H, br)

## 実施例60

(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(6'-チオカルバモイル-1'-インダニル)グリシル]ピペリジンを実施例58と同様に処理して(2RS, 1' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-1'-インダニル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を得た(収率67%)。

【0137】FAB-MS : 548(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
1.2-1.6(6H, m), 1.9(1H, br), 2.1(1H, br), 2.7-2.9(2H, m), 3.1-3.6(9H, m), 4.88(1H, t), 7.36(1H, d), 7.59(1H, d), 7.7(3H, m), 7.79(1H, d), 8.1(4H, m), 8.24(1H, d), 8.39(1H, s), 8.8(2H, br), 9.2(2H, br)

## 実施例61

(2RS, 1' SR)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(6'-チオカルバモイル-1'-インダニル)グリシル]ピペリジンを実施例58と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[2-(6'-アミジノ-1'-インダニル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を得た(収率49

%)。

【0138】融点: 167~170℃

FAB-MS : 548 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

0.75 (1H, br), 1.2 (2H, br),

1.4 (3H, br), 1.75 (1H, br),

1.95 (1H, br), 2.75 (1H, b

r), 2.85 (1H, br), 3.0-3.4

(4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.

53 (2H, dd), 4.81 (1H, t), 7.

42 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.7

(2H, m), 7.81 (1H, dd), 8.04

(1H, d), 8.10 (1H, d), 8.13 (1

H, d), 8.33 (1H, d), 8.40 (1 \*

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S HI H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%	I%
理論値	51.60	5.59	9.70	4.44	17.58
実測値	51.47	5.47	9.51	4.44	17.68

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.2-1.8 (12H, m), 2.7-3.0

(3H, m), 3.1-3.6 (6H, m), 5.3

8 (1H, t), 7.23 (1H, d), 7.48

(1H, d), 7.55 (1H, s), 7.7 (3

H, m), 7.8-8.2 (5H, m), 8.30

(1H, s), 8.9 (4H, br)

実施例63

(2RS, 1' RS) -1- [N- (N-ダンシルグリ

シル) -2- (1', 2', 3', 4' -テトラヒドロ

-7' -チオカルバモイル-1' -ナフチル) グリシ

ル] ビペリジンを実施例58と同様に処理して (2R

S, 1' RS) -1- [2- (7' -アミジノ-1',

2', 3', 4' -テトラヒドロ-1' -ナフチル) -

N- (N-ダンシルグリシル) グリシル] ビペリジ

ン ヨウ化水素酸塩を得た (収率74%)。

【0140】FAB-MS : 605 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.1-1.3 (2H, m), 1.3-1.5 \*

元素分析値 (C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> HI 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	I%
理論値	58.12	5.88	9.97	18.06
実測値	57.88	5.87	9.89	18.41

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.25 (1H, br), 1.3-1.6 (5H,

m), 1.7-1.8 (4H, m), 2.7-2.

9 (2H, m), 3.3-3.5 (6H, m),

3.73 (1H, dd), 5.01 (1H, s),

5.04 (1H, t), 7.1-7.3 (11H,

m), 7.54 (1H, dd), 7.72 (1H,

s), 8.34 (1H, t), 8.41 (1H,

d), 8.78 (2H, br), 9.08 (2H, ★50

\*H, s), 8.6-9.3 (4H, br)

実施例62

(2RS, 1' RS) -1- [N- [N- (2-ナフチ

ルスルホニル) グリシル] -2- (5', 6', 7',

8', -テトラヒドロ-2' -チオカルバモイル-9'

H-ベンゾシクロヘプテン-9' -イル) グリシル] ビ

ペリジンを実施例58と同様に処理して (2RS, 1'

RS) -1- [2- (2' -アミジノ-5', 6',

7', 8', -テトラヒドロ-9' H-ベンゾシクロヘ

プテン-9' -イル) -N- [N- (2-ナフチルスル

ホニル) グリシル] グリシル] ビペリジン ヨウ化水素

酸塩を得た (収率65%)。

【0139】

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S HI H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%	I%
理論値	51.60	5.59	9.70	4.44	17.58
実測値	51.47	5.47	9.51	4.44	17.68

※ (4H, m), 1.6-1.8 (4H, m),

2.7-2.9 (2H, m), 2.82 (6H,

s), 3.2-3.5 (7H, m), 4.95

(1H, t), 7.2-7.3 (2H, m),

7.5-7.6 (3H, m), 7.67 (1H,

s), 8.02 (1H, dd), 8.21 (1

H, d), 8.25 (1H, d), 8.44

(1H, d), 8.89 (4H, br)

実施例64

(2RS, 1' RS) -1- [N- (N-ジフェニルア

セチルグリシル) -2- (1', 2', 3', 4' -テ

トラヒドロ-7' -チオカルバモイル-1' -ナフチ

ル) グリシル] ビペリジンを実施例58と同様に処理し

て (2RS, 1' RS) -1- [2- (7' -アミジノ

-1', 2', 3', 4' -テトラヒドロ-1' -ナフ

チル) -N- (N-ジフェニルアセチルグリシル) グリ

シル] ビペリジン ヨウ化水素酸塩を得た (収率69

%)。

【0141】融点: 182~187℃

55

56

ーインドール-3-イル)カルボニルグリシル]グリシ \*%)。

ル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を得た(収率47 \* 【0142】融点:254~257℃

元素分析値(C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> HI 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	I%
理論値	53.83	5.53	12.99	19.61
実測値	53.50	5.51	12.87	20.04

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : ※(2RS, 1' RS)-4-[N-(2-ナフチル  
スルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3',  
(2H, m), 3.3-3.6(5H, m), 3.7 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-  
5(2H, dd), 5.09(1H, t), 7.1 10 ナフチル)グリシル]モルホリンを実施例58と同様に  
5(2H, dt), 7.28(1H, d), 7.4 処理して(2RS, 1' RS)-4-[2-(7'-ア  
4(1H, d), 7.57(1H, d), 7.80 ミジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-  
(1H, s), 8.02(1H, s), 8.05 ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)  
(2H, m), 8.35(1H, s), 8.7- グリシル]グリシル]モルホリン ヨウ化水素酸塩を得  
9.3(4H, br), 11.56(1H, br) た(収率38%)。

実施例66

※ 【0143】融点:190~200℃

元素分析値(C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S HI 0.5CH<sub>3</sub>CNとして)

	C%	H%	N%	S%	I%
理論値	50.60	5.02	10.82	4.50	17.82
実測値	50.40	5.03	10.92	4.42	17.69

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : ★ル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-  
1.6-1.8(4H, m), 2.6-2.9(2 7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]  
H, m), 3.1-3.6(11H, m), 4.94 -1, 2, 3, 4, -テトラヒドロイソキノリンを実施  
(1H, t), 7.28(1H, d), 7.53 例58と同様に処理して2-[2-(7'-アミジノ-  
(1H, d), 7.6-7.8(4H, m), 8.0 1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチ  
4(1H, d), 8.11(2H, dd), 8.3 ル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシ  
1(1H, d), 8.37(1H, s), 8.78 ル]グリシル]-1, 2, 3, 4, -テトラヒドロイソ  
(2H, br), 9.10(2H, br) キノリン ヨウ化水素酸塩を得た(収率78%)。

実施例67

【0144】

2-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシ ★30

元素分析値(C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S HI 0.75H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	S%	I%
理論値	54.36	5.03	9.32	4.27	16.89
実測値	54.11	5.02	9.01	4.18	17.26

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : ☆ルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水  
1.5-1.8(4H, m), 2.4-2.9(4 素酸塩を得た(収率15%)。

【0145】FAB-MS : 562(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :  
0.7-1.8(10H, m), 2.7-2.8  
(2H, m), 3.0-3.6(7H, m),  
4.85, 5.04(1H, t×2), 7.16,  
7.38(1H, d×2), 7.5-7.8(5  
H, m), 8.0-8.2(3H, m), 8.4  
0, 8.47(1H, s×2), 9.0(4H, b  
r)

実施例68

実施例69

1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシ  
ル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-  
5'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]  
ピペリジンを実施例58と同様に処理して1-[2-  
(5'-アミジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒ  
ドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスル  
ホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例58と同様に

57

処理して(2RS, 1' RS)-1-[2-(6'-ア  
ミジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-  
ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)\*

元素分析値(C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S HI 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C%	H%	N%	I%
理論値	51.91	5.30	10.09	18.28
実測値	51.88	5.11	9.99	18.11

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.2(2H, br), 1.35(3H, br),  
1.5(1H, br), 1.7(4H, br),  
2.6-2.9(2H, m), 3.0-3.4(4  
H, m), 3.45(2H, dd), 3.5(1  
H, br), 4.86(1H, t), 7.38(1  
H, d), 7.47(1H, d), 7.52(1  
H, s), 7.7(2H, m), 7.77(1H,  
dd), 8.04(1H, d), 8.08(2H,  
d), 8.13(1H, d), 8.39(1H,  
s), 8.48(1H, d), 8.6-9.2(4  
H, br)

## 実施例70

(2RS, 1' SR)-1-[N-[N-(2-ナフチ  
ルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3',  
4'-テトラヒドロ-6'-チオカルバモイル-1'-  
ナフチル)グリシル]ピベリジンを実施例58と同様に  
処理して(2RS, 1' SR)-1-[2-(6'-ア  
ミジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-  
ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)  
グリシル]グリシル]ピベリジン ヨウ化水素酸塩を得  
た(収率60%)。

【0147】融点: 280~282℃(分解点)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

0.75(1H, br), 1.1-1.6(7H,  
m), 1.75(2H, br), 2.6-2.9  
(3H, m), 3.1(2H, br), 3.2-  
3.4(2H, m), 3.54(1H, dd),  
5.05(1H, t), 7.17(1H, d),  
7.49(1H, d), 7.55(1H, s),  
7.7(2H, m), 7.82(1H, d), 8.  
04(1H, d), 8.11(2H, d), 8.1  
4(1H, d), 8.19(1H, d), 8.42  
(1H, s), 8.6-9.3(4H, br)

## 実施例71

(2RS, 4' RS)-1-[2-(3', 4'-ジヒ  
ドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾピラン  
-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニ  
ル)グリシル]グリシル]ピベリジンを実施例58と同  
様に処理して(2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-  
アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾピ  
ラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホ  
ニル)グリシル]グリシル]ピベリジン ヨウ化水素酸※50

58

\*グリシル]グリシル]ピベリジン ヨウ化水素酸塩を得  
た(収率44%)。

【0146】融点: >290℃

※塩を得た(収率19%)。

【0148】FAB-MS : 564(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.0-1.1(1H, m), 1.1-1.2  
(1H, m), 1.2-1.5(4H, m),  
1.8-1.9(2H, m), 3.0-3.6(7  
H, m), 4.0-4.1(1H, m), 4.  
2-4.3(1H, m), 4.99(1H,  
t), 6.92(1H, d), 7.58(1H,  
d), 7.6-7.8(4H, m), 8.0-  
8.2(3H, m), 8.3-8.4(2H,  
m), 8.9(3H, br)

## 20 実施例72

(2RS, 4' RS)-1-[2-(3', 4'-ジヒ  
ドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピ  
ラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホ  
ニル)グリシル]グリシル]ピベリジンを実施例58と  
同様に処理して(2RS, 4' RS)-1-[2-  
(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベ  
ンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフ  
チルスルホニル)グリシル]グリシル]ピベリジン ヨ  
ウ化水素酸塩を得た(収率74%)。

30 FAB-MS : 580(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.18(1H, br), 1.3-1.4(2H,  
m), 1.48(1H, br), 1.8(1  
H, m), 2.12(1H, dd), 3.0  
(2H, m), 3.1-3.3(2H, m),  
3.17(1H, d), 3.3-3.4(3H,  
m), 3.45(1H, d), 4.94(1H,  
t), 7.25(1H, d), 7.50(1H,  
dd), 7.6-7.7(4H, m), 8.0  
3(1H, d), 8.07(1H, d), 8.  
12(1H, d), 8.26(1H, d),  
8.33(1H, s), 8.79(4H, br)

## 実施例73

(2RS, 4' SR)-1-[2-(3', 4'-ジヒ  
ドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピ  
ラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホ  
ニル)グリシル]グリシル]ピベリジンを実施例58と  
同様に処理して(2RS, 4' SR)-1-[2-  
(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベ  
ンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフ

59

チルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨ  
ウ化水素酸塩を得た(収率55%)。

【0149】FAB-MS : 580 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

0.20 (1H, m), 0.81 (1H, m),  
1.11 (1H, m), 1.29 (1H,  
m), 1.53 (1H, t), 2.24 (1H,  
d), 2.78 (1H, d), 2.8-3.0  
(4H, m), 3.26 (1H, d), 3.3  
2 (1H, br), 3.48 (1H, d),  
3.58 (1H, d), 3.66 (1H, d),  
5.01 (1H, t), 7.3-7.4 (2H,  
m), 7.54 (1H, dd), 7.6-7.  
7 (2H, m), 7.84 (1H, dd),  
8.05 (1H, d), 8.1-8.2 (2H,  
m), 8.40 (1H, d), 8.43 (1H,  
s), 8.80 (4H, br)

#### 実施例74

(2RS, 4' RS)-2-(3', 4'-ジヒドロ  
6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-  
4'-イル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N<sup>α</sup>-  
[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシ  
ンアミドを実施例58と同様に処理して(2RS, 4'  
RS)-2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ  
-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4  
-ヒドロキシベンジル)-N<sup>α</sup>-[N-(2-ナフチル  
スルホニル)グリシル]グリシンアミド ヨウ化水素酸  
塩を得た(収率65%)。

【0150】FAB-MS : 618 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.75 (1H, t), 2.00 (1H, d),  
2.91 (1H, d), 3.17 (1H, d),  
3.22 (1H, d), 3.44 (1H, d),  
3.48 (1H, dd), 4.07 (1H, dd),  
4.19 (1H, dd), 4.51 (1H, t),  
6.69 (2H, d), 7.01 (2H, d),  
7.25 (1H, d), 7.49 (1H, dd),  
7.6-7.8 (4H, m), 8.04 (2H,  
t), 8.11 (2H, d), 8.32 (1H,  
d), 8.75 (2H, br), 8.79 (1H,  
t), 8.99 (2H, br), 9.28 (1H,  
s)

#### 実施例75

(2RS, 4' SR)-2-(3', 4'-ジヒドロ  
6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-  
4'-イル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N<sup>α</sup>-  
[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシ  
ンアミドを実施例58と同様に処理して(2RS, 4'  
SR)-2-(6'-アミジノ-3', 4'-ジヒドロ  
-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-(4

60

-ヒドロキシベンジル)-N<sup>α</sup>-[N-(2-ナフチル  
スルホニル)グリシル]グリシンアミド ヨウ化水素酸  
塩を得た(収率32%)。

【0151】FAB-MS : 618 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.57 (1H, t), 2.14 (1H, d),  
2.74 (1H, d), 3.0 (1H, br),  
3.25 (1H, br), 3.59 (2H, dd),  
3.78 (1H, dd), 4.59 (1H, t),  
6.63 (2H, d), 6.78 (2H, d),  
7.29 (1H, d), 7.46 (1H, s),  
7.53 (1H, d), 7.7 (2H, m), 7.  
83 (1H, d), 8.0-8.4 (6H, m),  
8.43 (1H, s), 8.69 (2H, br),  
9.10 (2H, br), 9.24 (1H, br)

#### 実施例76

(2RS, 4' RS)-2-(3', 4'-ジヒドロ  
6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-  
4'-イル)-N<sup>α</sup>-ジフェニルアセチル-N-(4-  
ヒドロキシベンジル)グリシンアミドを実施例58と同  
様に処理して(2RS, 4' RS)-2-(6'-アミ  
ジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラ  
ン-4'-イル)-N<sup>α</sup>-ジフェニルアセチル-N-  
(4-ヒドロキシベンジル)グリシンアミド ヨウ化水  
素酸塩を得た(収率44%)。

【0152】FAB-MS : 565 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.78 (1H, t), 2.05 (1H, d),  
2.98 (1H, d), 3.27 (1H, d),  
3.53 (1H, dd), 4.09 (1H, dd),  
4.24 (1H, dd), 4.63 (1H, t),  
4.99 (1H, s), 6.65 (2H, d),  
6.75 (2H, t), 6.95 (2H, d),  
7.1-7.3 (9H, m), 7.49 (1H,  
d), 7.75 (1H, s), 8.60 (1H,  
d), 8.70 (2H, br), 8.87 (2H,  
br), 8.93 (1H, t), 9.27 (1H,  
s)

#### 実施例77

(2RS, 4' SR)-2-(3', 4'-ジヒドロ  
6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-  
4'-イル)-N<sup>α</sup>-ジフェニルアセチル-N-(4-  
ヒドロキシベンジル)グリシンアミドを実施例58と同  
様に処理して(2RS, 4' SR)-2-(6'-アミ  
ジノ-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラ  
ン-4'-イル)-N<sup>α</sup>-ジフェニルアセチル-N-  
(4-ヒドロキシベンジル)グリシンアミド ヨウ化水  
素酸塩を得た(収率7%)。

【0153】FAB-MS : 565 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

## 61

1.69 (1H, t), 2.1-2.2 (1H, m), 2.85 (1H, br), 3.05 (1H, br), 3.9 (1H, br), 3.89 (1H, dd), 4.09 (1H, dd), 4.79 (1H, t), 5.17 (1H, s), 6.62 (2H, d), 6.81 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.1-7.4 (9H, m), 7.52 (1H, d), 7.53 (1H, s), 8.33 (1H, t), 8.71 (2H, br), 8.79 (1H, d), 9.06 (2H, br), 9.25 (1H, br)

## 実施例78

(2RS, 4' RS)-1-[2-(2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例58と同様に処理して(2RS, 4' RS)-1-[2-(6'-アミジノ-2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を得た(収率61%)。

【0154】FAB-MS : 608 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.1-1.6 (6H, m), 1.23 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.0 (2H, br), 3.0-3.6 (5H, m), 3.47 (2H, dd), 5.35 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.7 (3H, m), 7.80 (1H, dd), 8.05 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.3-8.4 (3H, m), 9.9 (4H, br)

## 実施例79

(2RS, 4' SR)-1-[2-(2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-6'-チオカルバモイル-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを実施例58と同様に処理して(2RS, 4' SR)-1-[2-(6'-アミジノ-2', 2'-ジメチル-3', 4'-ジヒドロ-2' H-ベンゾチオピラン-4'-イル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を得た(収率69%)。

【0155】融点: >260℃

FAB-MS : 608 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

1.1-1.6 (6H, m), 1.32 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.8 (2H, br), 3.1-3.7 (5H, m), 3.46 (2

## 62

H, dd), 5.57 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.7 (4H, m), 7.79 (1H, dd), 8.1 (3H, m), 8.31 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.9 (4H, br)

## 実施例80

(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジン0.22g (0.38 mmol) およびアセトン7mlの混液に、ヨウ化メチル0.36ml (15当量)を加え3時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物にシクロアロピルアミン0.05ml (0.7mmol), 酢酸0.05mlおよびメタノール7mlを加え5時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3~6%メタノールクロロホルムで溶出し、得られた粉末をクロロホルムで洗浄して(2RS, 1' RS)-4-[2-[7'-(N'-シクロアロピルアミジノ)-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル]-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を0.2g (72%)得た。

【0156】融点: 147~149℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :

0.75 (2H, br), 0.9 (2H, br), 1.1-1.6 (6H, m), 1.7 (4H, br), 2.7-2.9 (3H, m), 3.1-3.4 (5H, m), 3.45 (2H, br), 4.90 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.7 (3H, m), 7.89 (1H, br), 8.05 (1H, d), 8.11 (2H, dd), 8.31 (1H, d), 8.36 (1H, s), 9.01 (1H, br), 9.42 (1H, br), 9.68 (1H, br)

## 実施例81

(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-7'-チオカルバモイル-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンおよびモルホリンを実施例80と同様に処理して(2RS, 1' RS)-4-[2-[7'-(モルホリノ)(イミノ)メチル]-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル]-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン ヨウ化水素酸塩を得た(収率45%)。

【0157】FAB-MS : 632 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) :



63

1. 2 (2H, br), 1. 3-1. 6 (4H, m), 1. 7 (4H, br), 2. 7-2. 9 (2H, m), 3. 1-3. 5 (9H, m), 3. 6-3. 8 (4H, m), 4. 90 (1H, t), 7. 29 (1H, d), 7. 36 (1H, d), 7. 44 (1H, s), 7. 7 (2H, m), 7. 79 (1H, dd), 7. 97 (1H, br), 8. 05 (1H, d), 8. 12 (2H, dd), 8. 35 (1H, d), 8. 38 (1H, s), 9. 14 (1H, br), 9. 42 ((1H, br)

## 実施例82

(2RS, 1' RS)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル\*)

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sとして)

	C%	H%	N%	S%
理論値	65.15	6.41	10.48	6.00
実測値	65.03	6.39	10.36	5.97

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.95 (1H, br), 1.15 (1H, br), 1.25 (1H, br), 1.3-1.6 (6H, m), 1.7 (1H, br), 2.4-2.5 (2H, m), 2.85 (1H, br), 3.0 (1H, br), 3.15 (2H, br), 3.4-3.6 (3H, m), 4.64 (2H, s), 4.86 (1H, t), 6.35 (1H, dd), 6.48 (1H, d), 6.66 (1H, d), 7.7 (2H, m), 7.81 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.09 (2H, d), 8.13 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.41 (1H, s)

## 実施例83

(2RS, 1' SR)-1-[N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]-2-(7'-ニトロ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)グリシル]ピペリジンを実施例82と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[2-(7'-アミノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを得た(収率85%)。

【0159】融点: 240~244℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.55 (1H, br), 1.1 (1H, br), 1.2-1.5 (6H, m), 1.65 (2H, m), 2.5 (2H, m), 2.85 (1H, br), 3.1 (1H, br), 3.56 (3H, br), 4.69 (2H, s), 4.92 (1H, t), 6.15 (1H, d), 6.35 (1H, d), 6.68 (1H, d), 7.7 (2H, m), 7.82 (1H, dd), 8.04 (2H, ※50

64

\*ル)グリシル]ピペリジン0.8g (1.4mmol), 酢酸7mlおよびエタノール7mlの混液に10%パラジウム-炭素粉末を加え, 水素ガス雰囲気下6時間激しく攪拌した。反応液の触媒を除き溶媒を減圧留去し, 残留物に飽和炭酸ナトリウム水溶液40mlを加えクロロホルムで2回抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をエーテルで洗浄して(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-アミノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジンを0.68g (91%)得た。

【0158】融点: 173~174℃

※d), 8.06 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.43 (1H, s)

## 実施例84

(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-アミノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン0.59g (1.1mmol)およびジオキサン6mlの混液にアミノイミノメチルクロリド塩酸塩0.5g (4当量)を加え90℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, 2~6%メタノール-クロロホルムで溶出して(2RS, 1' RS)-1-[2-(7'-グアニジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]グリシル]ピペリジン 2塩酸塩を0.46g (64%)得た。

【0160】FAB-MS : 577 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.0-1.7 (10H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.6 (5H, br), 4.86 (1H, t), 6.97 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.35 (4H, m), 7.7 (2H, m), 7.79 (1H, dd), 8.03 (2H, d), 8.09 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.40 (1H, s), 9.8 (1H, br)

## 実施例85

(2RS, 1' SR)-1-[2-(7'-アミノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリシル]

ル]グリシル]ピペリジンを実施例84と同様に処理して(2RS, 1' SR)-1-[2-(7'-グアニジノ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1'-ナフチル)-N-[N-(2-ナフチルスルホニル)グリ

\*シル]グリシル]ピペリジン 1.5塩酸塩 水和物を得た(収率55%)。

【0161】

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 1.5HCl H<sub>2</sub>O

	C%	H%	N%	S%	Cl%
理論値	55.48	6.13	12.94	4.94	8.19
実測値	55.70	6.19	13.08	4.80	8.05

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>) : ※す。

0.8 (1H, br), 1.2-1.8 (9H, 10 【0162】

m), 2.5-2.8 (2H, m), 2.95 (1 【化8】

H, br), 3.05 (2H, m), 3.2-3.

6 (4H, m), 5.04 (1H, t), 6.95

(2H, m), 7.09 (1H, d), 7.38 (4

H, br), 7.7 (2H, m), 7.81 (1

H, dd), 8.0-8.2 (5H, m), 8.0

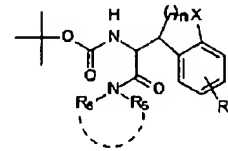
9 (1H, d), 8.41 (1H, s), 9.81

(1H, s)

【0163】

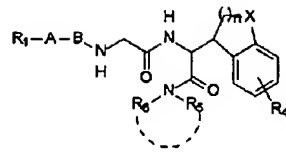
【表1】

以下、実施例で得られた化合物の化学構造式を下表に示※



実施例	立体	R <sub>5</sub> -N-R <sub>5</sub>	X	n	R <sub>4</sub>
1	2RS, 1' RS 及び 2RS, 1' SR		CH <sub>2</sub>	2	7' -CN
2	2RS, 1' RS 及び 2RS, 1' SR		CH <sub>2</sub>	1	6' -CN
3	2RS, 1' RS		CH <sub>2</sub>	3	2' -CN
4	2RS, 1' RS 及び 2RS, 1' SR		CH <sub>2</sub>	2	7' -CN
5			CH <sub>2</sub>	2	7' -CN
6			CH <sub>2</sub>	2	5' -CN
7	2RS, 1' RS		CH <sub>2</sub>	2	6' -CN
8	2RS, 1' SR		CH <sub>2</sub>	2	6' -CN
9	2RS, 1' RS 及び 2RS, 1' SR		CH <sub>2</sub>	2	7' -NO <sub>2</sub>
10	2RS, 4' RS		O	2	6' -CN
11	2RS, 4' RS		S	2	6' -CN
12	2RS, 4' SR		S	2	6' -CN

【0164】  
【化9】



\* 【0165】  
【表2】

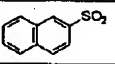

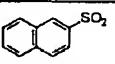

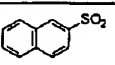

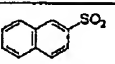

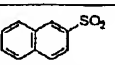

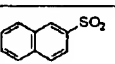

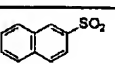

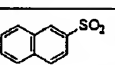
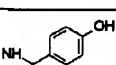
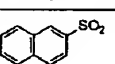
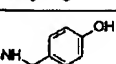
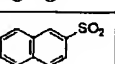

実施例	立体	R <sub>1</sub> -A-B	R <sub>6</sub> -N-R <sub>6</sub>	X	n	R <sub>4</sub>
13	2RS, 1'RS			CH <sub>2</sub>	2	7'-CN
14	2RS, 1'SR			CH <sub>2</sub>	2	7'-CN
15	2RS, 1'RS			CH <sub>2</sub>	1	6'-CN
16	2RS, 1'SR			CH <sub>2</sub>	1	6'-CN
17	2RS, 1'RS			CH <sub>2</sub>	3	2'-CN
18	2RS, 1'RS			CH <sub>2</sub>	2	7'-CN
19	2RS, 1'RS			CH <sub>2</sub>	2	7'-CN
20	2RS, 1'RS			CH <sub>2</sub>	2	7'-CN
21	2RS, 1'RS			CH <sub>2</sub>	2	7'-CN
22	2RS, 1'RS			CH <sub>2</sub>	2	7'-CN

【0166】

※ ※【表3】

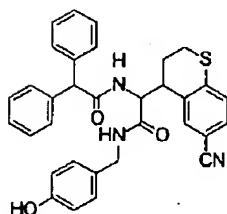
69

70

23				CH <sub>2</sub>	2	7' - CN
24				CH <sub>2</sub>	2	5' - CN
25	2 RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	6' - CN
26	2 RS, 1' SR			CH <sub>2</sub>	2	6' - CN
27	2 RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' - NO <sub>2</sub>
28	2 RS, 1' SR			CH <sub>2</sub>	2	7' - NO <sub>2</sub>
29	2 RS, 4' RS			O	2	6' - CN
30	2 RS, 4' RS			S	2	5' - CN
31	2 RS, 4' SR			S	2	6' - CN
36				S	2	6' - CN

【0167】

【化10】



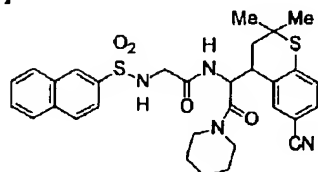
【0168】

【表4】

実施例	立体
32	2 RS, 4' RS
33	2 RS, 4' SR

【0169】

【化11】



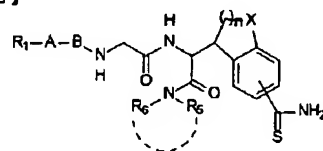
\* 【0170】

【表5】

実施例	立体
34	2 RS, 4' RS
35	2 RS, 4' SR

30 【0171】

【化12】



【0172】

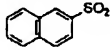

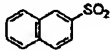

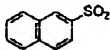

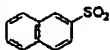

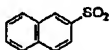

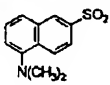

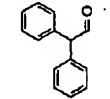

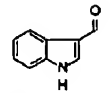

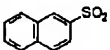

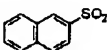

【表6】

40

\*

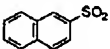

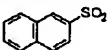

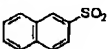

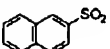

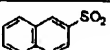

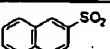
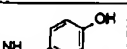

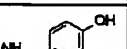
71

72

実施例	立体	$R_1-A-B$	$R_2-N-R_3$	X	n	C <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> 置換位置
37	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
38	2RS, 1' SR			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
39	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	1	6' 位
40	2RS, 1' SR			CH <sub>2</sub>	1	6' 位
41	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	3	2' 位
42	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
43	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
44	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
45	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
46				CH <sub>2</sub>	2	7' 位

【0173】

\* \* 【表7】

47				CH <sub>2</sub>	2	5' 位
48	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	6' 位
49	2RS, 1' SR			CH <sub>2</sub>	2	6' 位
50	2RS, 4' RS			O	2	6' 位
51	2RS, 4' RS 及び 2RS, 4' SR			S	2	6' 位
52	2RS, 4' RS			S	2	6' 位
53	2RS, 4' SR			S	2	6' 位

【0174】

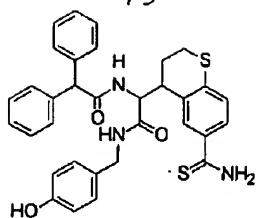
【化13】

(38)

特開平9-157253

74

73



\*【0177】

【表9】

実施例	立体
56	2RS, 4' RS
57	2RS, 4' SR

【0175】

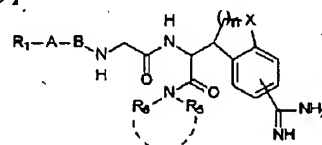
【表8】

実施例	立体
54	2RS, 4' RS
55	2RS, 4' SR

【0178】

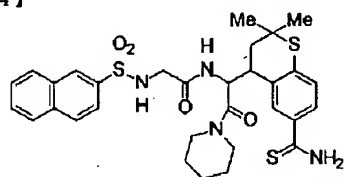
【化15】

10



【0176】

【化14】



20

【0179】

【表10】

\*

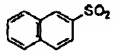

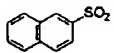

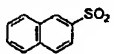

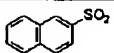

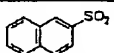

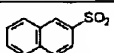

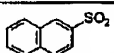
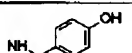
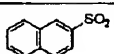
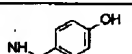
実施例	立体	R <sub>1</sub> -A-B	R <sub>2</sub> -N-R <sub>3</sub>	X	n	アミジン置換位置
58	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
59	2RS, 1' SR			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
60	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	1	6' 位
61	2RS, 1' SR			CH <sub>2</sub>	1	6' 位
62	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	3	2' 位
63	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
64	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
65	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
66	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	7' 位
67				CH <sub>2</sub>	2	7' 位

75

76

【0180】

\* \* 【表11】

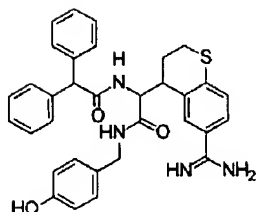
68				CH <sub>2</sub>	2	5' 位
69	2RS, 1' RS			CH <sub>2</sub>	2	6' 位
70	2RS, 1' SR			CH <sub>2</sub>	2	8' 位
71	2RS, 4' RS			O	2	6' 位
72	2RS, 4' RS			S	2	6' 位
73	2RS, 4' SR			S	2	6' 位
74	2RS, 4' RS			S	2	6' 位
75	2RS, 4' SR			S	2	6' 位

【0181】

20※【0184】

【化16】

【表13】



実施例	立体
78	2RS, 4' RS
79	2RS, 4' SR

【0182】

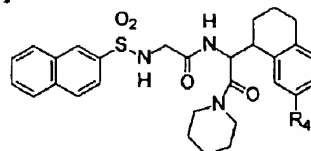
【0185】

【表12】

【化18】

実施例	立体
76	2RS, 4' RS
77	2RS, 4' SR

30

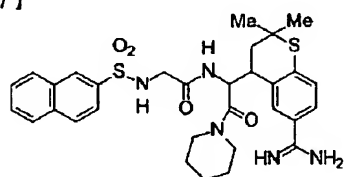


【0183】

【0186】


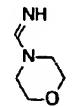


【化17】

【表14】



40

※

実施例	立体	R <sub>4</sub>
80	2RS, 1'RS	
81	2RS, 1'RS	
82	2RS, 1'RS	NH <sub>2</sub>
83	2RS, 1'SR	NH <sub>2</sub>
84	2RS, 1'RS	
85	2RS, 1'SR	

## 【0187】

【発明の効果】本発明化合物はNPYの生理機能に関連する種々の疾患、すなわち過食神経症、拒食神経症、肥満、てんかん、不安神経症、老人性痴呆症、うつ病、パーキンソン氏病、頭部外傷に伴う脳組織変性、ストレスに起因する種々の身体症状、高血圧症、低血圧症、心不全、狭心症、心筋梗塞、クモ膜下出血、冠動脈疾患、シンドロームX、腎疾患、喘息、下痢、ホルモン異常等の治療薬として有用である。本発明化合物は、糖尿病患者における食事療法の補助薬として、術中、術後、ショック時あるいは褐色細胞腫の際の血圧管理に用いる薬剤として、また免疫調節剤として有用である。

【0188】本発明化合物の作用は、以下のような試験方法によって確認された。

## 【0189】1) 結合実験

ヒト神経芽細胞種由来のSK-N-MC細胞またはブタ海馬から調製した膜標本を本発明の化合物および50pMの[125I]-ペプチドYY(PYY)、10mM塩化マグネシウム、1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド、1mg/mlバシトラシン、及び5mg/mlウシ血清アルブミンを含む25mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)中で25℃、180分間インキュベートした後、10,000×g、3分間の遠心により膜結合標識リガンドを分離した。非特異的結合は1μMのNPY存在下で測定した。

## 【0190】2) Y1受容体拮抗作用

体重3~5Kgの日本白色種雄性ウサギを用い、チオペンタール軽麻酔下放血致死させ、左右の伏在静脈を摘出した。クレブス栄養液中で脂肪組織等を剥離した後、長さ約5mmのリング標本を8~12本作成した。各切片を10mlの37℃クレブス栄養液を満たしたマグナス槽に懸垂し、約1gの静止張力をかけた。槽内には常時\*50

\*混合ガス(95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>)を通気させた。90分間放置して標本を安定させた後、10~8MのNPYを投与し、得られる収縮をFDピックアップおよび増幅器を介してレコーダーに記録した。1時間間隔でNPYを投与し、収縮高が一定となった後、被験物質の影響を検討した。被験物質はNPY投与の30分前に投与し、投与後のNPY収縮を投与前のNPY収縮と比較することにより抑制率を求め、Y1受容体拮抗作用の指標とした。

【0191】これらの薬理試験において本発明化合物は、NPY受容体に対する高い親和性を示した。

【0192】本発明化合物、その非毒性の塩、又はその溶媒和物、例えば水和物を上記の目的で用いるには、通常、経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、1日につき0.1mg~100mg、好ましくは1mg~10mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、若しくは、成人ひとり当たり、1日につき0.1mg~100mgの範囲で、1日1回から数回に分け非経口投与されるか、又は、1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0193】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑



剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性又は腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0194】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与には、舌下、バツカル、気管内、鼻内投与用形態、皮下、筋肉内または静脈内投与用形態および直腸投与用形態を含む。非経口投与のための注射剤として

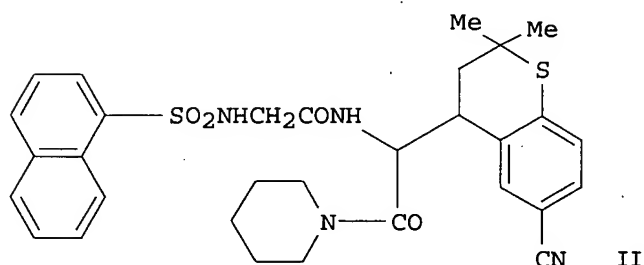
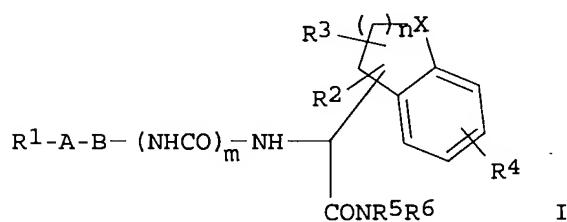
は、無菌の水性又は非水性の、溶液剤、懸濁剤、及び乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）の様な界面活性剤等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって、無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

# フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40			A 6 1 K 31/40	
31/445	AAE		31/445	AAE
	AAF			AAF
	AAM			AAM
	ACN			ACN
	AED			AED
31/47	ABC		31/47	ABC
31/535	ACR		31/535	ACR
38/00	AAB		C 0 7 D 217/06	
	AAK		295/18	Z
	ABU		311/58	
	ABV		335/06	
C 0 7 D 217/06			C 0 7 K 5/062	
295/18			A 6 1 K 37/02	AAB
311/58				AAK
335/06				ABU
C 0 7 K 5/062				ABV
(72)発明者 戸上 順司			(72)発明者 塚本 紳一	
茨城県取手市台宿2-18-43 TOP取手			茨城県つくば市小野川4-14	
第2-103号				

AN 1997:480872 CAPLUS  
 DN 127:149409  
 TI Preparation of  $\alpha$ -arylglycine and N-glycyl- $\alpha$ -arylglycyl  
 derivatives having affinity to neuropeptide Y (NPY) receptor  
 IN Kondo, Tasuku; Itahana, Hiotsune; Tobe, Takahiko; Togami, Junji;  
 Tsukamoto, Shinichi  
 PA Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 41 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN. CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 09157253	A	19970617	JP 1995-323172	19951212
PRAI	JP 1995-323172		19951212		
OS	MARPAT 127:149409				
GI					



AB The title compds. [I; A = aryl, optionally benzene ring-condensed 5- or 6-membered N-containing heterocyclyl, lower alkylene; B = SO<sub>2</sub>, CO, O<sub>2</sub>C, CHR<sub>7</sub>CO; wherein R<sub>7</sub> = H, lower alkyl, aryl; X = optionally lower alkyl-substituted CH<sub>2</sub> or NH, S, O; R<sub>1</sub> = H, NH<sub>2</sub>, mono- or di(lower alkyl)amino; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H, lower alkyl; R<sub>4</sub> = H, cyano, NO<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, C(:S)NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, mono- or di(lower alkyl)amino, (NH)pC(:Y)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; Y = NH, S, O; wherein R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> = H, lower alkyl, cycloalkyl; or NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> = N-containing heterocyclyl optionally containing O; p = 0,1; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H, lower alkyl, (un)substituted aralkyl or aryl; or NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> = N-containing heterocyclyl optionally containing O and/or benzene ring-fused; n = 0, 1-4; m = 0,1] are prepared. They are useful for the treatment of diseases related to physiol. function of NPY receptor such as obesity, overeating (hyperphagia), sitophobia (phagophobia), epilepsy, anxiety, senile dementia, depression, Parkinson's disease, brain degeneration accompanied by head trauma, various body symptoms caused by stress, hypertension, hypotension, heart failure, angina pectoris, myocardial infarction, coronary diseases, syndrome X, kidney diseases, asthma, diarrhea, and hormone abnormality, or as immunomodulators, etc.

(no data). Thus, (2RS,4'RS)-1-[2-(6'-cyano-2',2'-dimethyl-3',4'-dihydro-2'H-benzothiopyran-4'-yl)-N-(diphenylmethylene)glycyl]piperidine was stirred with a mixture of concentrated HCl and MeOH at room temperature for 1 h followed

by workup and condensation with N-(2-naphthylsulfonyl)glycine in the presence of (PhO)2P(O)N3 in DMF to give the title compound (II).

IT 193404-06-7P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

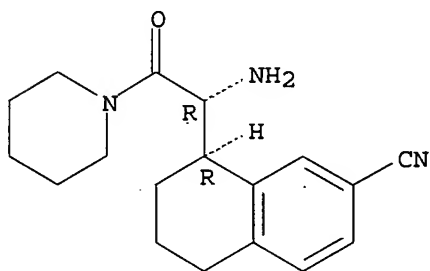
(preparation of  $\alpha$ -arylglycine and N-glycyl- $\alpha$ -arylglycyl derivs.

having affinity to neuropeptide Y (NPY) receptor)

RN 193404-06-7 CAPLUS

CN Piperidine, 1-[amino(7-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl)acetyl]-, monohydrochloride, [R-(R\*,R\*)]- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



● HCl

=>